

VIZSGÁLATOK

A HETEROGYÜRÜS PSZEUDOBÁZISOS AMINOKARBINOLOK KÉMIAJA
TERÜLETÉN

Irta:

Beke Dénes

a kémiai tudományok kandidátusa

Doktori értekezés

Készült

A Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézetében

Budapest, 1960

Tartalom

Bevezetés	1. old.
I. A heterogyűrűs IV.r. ammóniumsók- ból felszabadítható bázisok szer- kezetére és kémiai átalakulásaira vonatkozó nézetek kialakulása és fejlődése	6. old.
II. Vizsgálatok a heterogyűrűs pszeu- dobázisos aminokarbinolok kémiája területén	
1. Elméleti megfontolások	23. old.
2. A tanulmányozott vegyületek előállítása	27. old.
3. A heterogyűrűs IV.r. ammónium- sókból felszabadított bázisok szerkezetének vizsgálata	33. old.
4. A heterogyűrűs pseudobázisos aminokarbinolok származékainak szerkezete és keletkezésük mechanizmusa	47. old.
Irodalom	57. old.
Mellékletek: 1.-18.	

BEVEZETÉS.

A természetes alkaloidok és lebontási termékeik között számos képviselője található azoknak a heterogyűrűs aminokarbinoloknak, melyekben az alkoholos hidroxil-csoport és a gyűrű III.r. nitrogénatomja a gyűrű ugyanazon szénatomjához kapcsolódik. E vegyületek nagy és sokirányú reakciókészségük folytán fontos szerepet játszanak az alkaloidok biogenezésében és laboratóriumi, valamint ipari szintézisében, közbenső termékként lépnek fel a színes fényképezésben szenzibilizátorként használt cianinok előállításánál, tautomeria-problémájuk és kémiai átalakulásaik mechanizmusa pedig az elméleti szerves kémia legtöbbet vitatott és mindezideig nyugvópont-ra nem jutott kérdései közé tartozik.

A vegyületcsoport egyik legismertebb, az irodalomban legtöbbet szereplő képviselőjével: a kotarninnal folytatott vizsgálataink során arra a megállapításra jutottunk, hogy az irodalmi közlések jelentős része félülvizsgálatra szorul mind a kísérletek megbízhatósága, mind az azokból levont elméleti következtetések helyessége tekintetében. Vizsgálatainkat a vegyületcsoportba tartozó két természetes alkaloidra: a berberinre és a szangvinarinra, valamint különböző szintetikus modellvegyületekre - főképp kotarnin-analogonokra - is kiterjesztettük, hogy lehetőség nyíljen általánosabb érvényű megállapításokra és a vegyületcsoport

kémiai viselkedésének helyes értelmezésére.

Értekezésem első részében a heterogyűrűs, IV.r. ammóniumsók/ az újabb nevezéktan szerint: III.r. imoniumsók/ felszabadítható bázisok szerkezetére és kémiai átalakulásaira vonatkozó nézetek kialakulásáról és fejlődéséről kívánok - csak a jelentős mozzanatokra kitérő - áttekintést nyújtani. Az értekezés második részében saját vizsgálataink eredményeit ismertetem és ezekre, valamint az irodalmi adatokra támaszkodva igyekszem egységes, ellentmondásmentes magyarázatot adni a vegyületcsoport kémiai viselkedésére.

Az értekezés alapjául szolgáló, alább felsorolt dolgozatok különnyomatát, ill. kéziratát - megjelenésük időrendjében - a disszertációhoz mellékelem.

- 1./ Beke D., M.Bárczai M.: Kotarninszármazékok szerkezeti problémái I. A kotarnin reakciója nátriumbiszulfittal és kénessavval. -
M.Kém.Folyóirat 62. 159 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 295 /1957//.
/Zsurn.obscs.him. 27. 1836 /1957//.
- 2./ Beke D., Harsányi K.: Kotarninszármazékok szerkezeti problémái II. A kotarnin nitrogénvegyületekkel képezett kondenzációs termékeinek szerkezete. -
M.Kém.Folyóirat 62. 201 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 303 /1957//.
/Zsurn.obscs.him. 27. 2108 /1957//.

- 3./ Beke D., Harsányi K., Kőrösi J.: Kotarnin-származékok szerkezeti problémái III. A "hidrokotarninecetsav" szerkezete. -
M.Kém.Folyóirat 62.204 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 309 /1957/.
/Zsurn.obscs.him. 27. 2760 /1957/.
- 4./ Beke D., Harsányi K.: Kotarninszármazékok szerkezeti problémái IV. A kotarnin acetonnal képezett kondenzációs termékeinek szerkezete. -
M.Kém.Folyóirat 62. 298 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 349 /1957/.
/Zsurn.obscs.him. 27. 2767 /1957/.
- 5./ Beke D.: Beiträge zur Tautomerie der heterocyclischen pseudobasischen Aminocarbinole. -
Periodica Polytechnica Ch. 1. 51 /1957/.
- 6./ Beke D., B.Bárczai M., Tóke L.: Adatok a szangvinarin kémiajához.
M.Kém.Folyóirat 64. 125 /1958/.
- 7./ Beke D.: Die Tautomerie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole. - A Magyar Kémikusok Egyesülete jubileumi vegyészkonferenciáján elhangzott előadás /1958. május/. -
Acta Chim.Hung. 17. 463 /1958/.
- 8./ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció I. -
M.Kém.Folyóirat 63. 265 /1957/.
/Acta Chim.Hung. 13. 377 /1958/.
- 9./ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció II. A nor-kotarnin /6,7-metilén-dioxi-8-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin/ új szintézise és kémiai átalakulásai. -
M.Kém.Folyóirat 64. 118 /1958/.
/Acta Chim.Hung. 16. 439 /1958/.

- 10./ Beke D., Harsányi K., Korbónits D.: Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció III. A kotar-non reakciója aromás aminokkal. -
M.Kém.Folyóirat 65. 37 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 19. 259 /1959/.
- 11./ Beke D., Harsányi K., Korbónits D.: Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció IV. A kotar-non reakciója alifás aminokkal. -
M.Kém.Folyóirat 65. 78 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 19. 267 /1959/.
- 12./ Beke D., Harsányi K., Korbónits D.: Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció V. A reakció mechanizmusának vizsgálata. -
M.Kém.Folyóirat 65. 298 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 20. 407 /1959/.
- 13./ Beke D., Korbónits D., M.Kornis R.: Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbino-lok kémiaiájához XIII. Az "N"-metilkotarnin /6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-/ β -dimetilamino-etil/-benzaldehyd/ szintézise és kémiai átala-kulásai. -
M.Kém.Folyóirat 65. 369 /1959/.
/Liebigs Ann.Chem. 626. 225 /1959/.
- 14./ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbino-lok kémiaiájához XIV. Kvaterner 3,4-dihidroizo-kinoliniumsók molekulavegyületei.
M.Kém.Folyóirat 65. 403 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 21. 153 /1959/.
- 15./ Beke D., Szántay Cs., Tóke L.: Adatok a hete-rociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok ké-miaiájához, XV. A kotarnin és néhány analóg ve-gyület disszociációfokának meghatározása. -
M.Kém.Folyóirat 66. 66 /1960/.
/Periodica Polytechnica Ch. 3. 177 /1959/.

- 16./ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok kémiájához, XVI. A kotarnin, valamint egyes aromás aldehidek hidrogéncianid-dal lejátszódó reakciójának összehasonlító kinetikai vizsgálata. -
M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.
Liebigs Ann. Chem. 636. 150/1960/.
- 17./ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok kémiájához, XVII. A pseudobázisos aminokarbinolok és önmagukkal képezett étereik mennyiségi meghatározása Karl Fischer reagenssel. -
M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.
/Periodica Polytechnica Ch. közlés alatt/.
- 18./ Beke D., Szántay Cs.: Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok kémiájához, XVIII. A 2-/2',4'-dinitrofenil/-izokinoliniumkloridból nyerhető pseudobázisok szerkezete és tautomeriája. -
M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.
/Liebigs Ann.Chem., közlés alatt/.

Köszönetet mondok a dolgozatokon társ-szerzőként szereplő vagy köszönetnyilvánítás formájában megemlített munkatársaimnak szives közreműködésükért, J.N.Sejnkér, L.I.Obolenszkaja, Varsányi György, J.Pliva, Holly Sándor, L.D.Mirosnyicsenko és Láng László kollégáknak az infravörös és ultraibolya spektroszkópiás, Győrbiró Károly kollégának a polarografiás vizsgálatok elvégzéséért és értékeléséért, a Magyar Tudományos Akadémiának munkánk erkölcsi és anyagi támogatásáért.

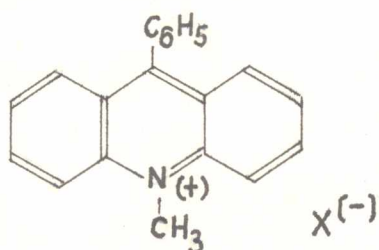
I. RÉSZ.

A HETEROGYÜRÜS IV.r. AMMÓNIUMSÓKBÓL FELSZABADÍTHATÓ BÁZISOK SZERKEZETÉRE ÉS KÉMIAI ÁTALAKULÁSAINA VONATKOZÓ NÉZETEK KIALAKULÁSA ÉS FEJLŐDÉSE.

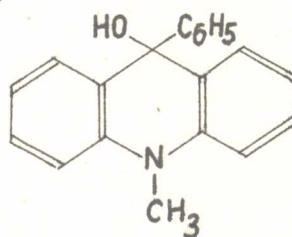
Claus és Himmelman /75/ - a kinolin kémiai tulajdonságait tanulmányozva - megfigyelte /1880/, hogy a kinolinból benzilklorid hatására keletkező addíciós termékből nemcsak nedves ezüstoxid, hanem kálilug, sőt ammónia is egy olajszerű, vízben oldhatatlan, éterben azonban jól oldódó bázist szabadít fel. A bázis már fény és levegő hatására is rövid idő alatt vörösszinű gyantává alakult át, ezért elemzésnek alávetni nem sikerült; tulajdonságait összeegyeztethetetlennek vélték a IV.r. ammóniumbázis-szerkezettel s feltételezték, hogy az alkálikus ágensek hatására az N-benzilkinolinium-kloridból sósav hasadt le benzilkinolin keletkezése közben. A frissen felszabadított bázis éteres oldatát vizes sósavval kirázva és a vizes oldatot bepárolva azonban nem sósavas benzilkinolint nyertek, hanem az eredeti IV.r. ammóniumsót kapták vissza. E viselkedés olymértékben megmagyarázhatatlan volt az akkori szerves kémiai ismeretek alapján, hogy Claus a kinolin már általánosan elfogadott szerkezeti képletének helyességét is kétségesnek nyilvánította.

Claus és Himmelman közleménye a dolgozatok egész áradatát indította el, melyek e rendellenes viselkedésre kíséreltek meg elfogadható magyarázatot

adni. A Claus /75-96/, Krakau /322-323/, La Coste /335-337/ és Bernthsen /54-61/ között több mint egy évtizeden át folyó, helyenként igen éles hangú vita, melynek során hatalmas kísérleti anyag gyűlt össze hasonló rendellenes magatartást mutató, egyéb heterogyűrűs IV.r. ammóniumvegyületekkel /piridin-, kinolin-, izokinolin-, akridin-, benztiazol-származékokkal/ kapcsolatban is, nem vitt érdemben előbbre a kérdés tisztázásához, mert a szerves kémiában akkor uralkodó elméleti elképzelések és - nem egy esetben - a megbizhatatlan elemzési adatokra támaszkodó következtetések nem tették ezt lehetővé. Bernthsen /56, 60, 61/ azon figyelemreméltó észleletét, mely szerint az 5-fenilakridin halogénmetilátjaiból /I/ hideg nátronlúg hatására felszabadítható bázis 5-oxi-5-fenil-10-metil-akridánná /II/ rendeződik át, sem maga Bernthsen, sem a vita többi résztvevője nem tudta kellőképpen értékelni.



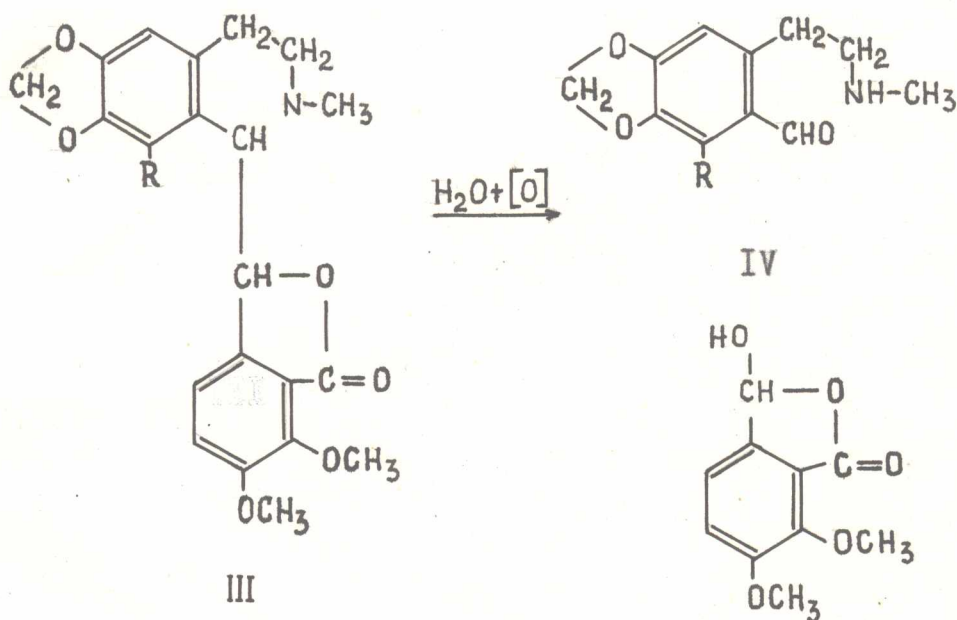
I



II

Különösen sok adatot szolgáltatottak e vegyületcsoport kémiai viselkedésének megismeréséhez Rosernak /408-416/, valamint Freund és munkatársainak /175-201/, továbbá Liebermann és munka-

társainak /348-350, 331/ elsősorban a kotarninnal és a vele közeli rokonságban álló hidrasztinnal folytatott vizsgálatait. A kotarnin a mákban található narkotinnak /IIIa/ /482, 6, 357, 26, 27, 485, 389-391/, a hidrasztin pedig a Hydrastis canadensis főalkaloidjának: a hidrasztinnak /IIIb/ /175/ lebontási terméke.

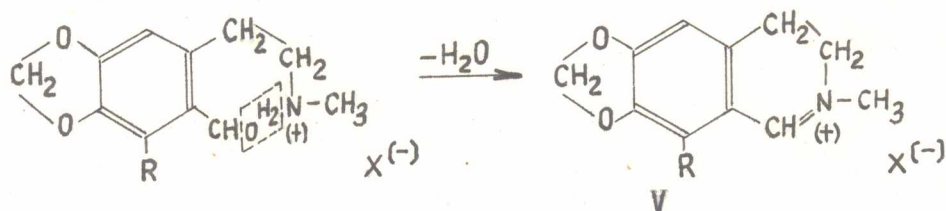


/opiánsav/

R = OCH₃ /a/, H = /b/

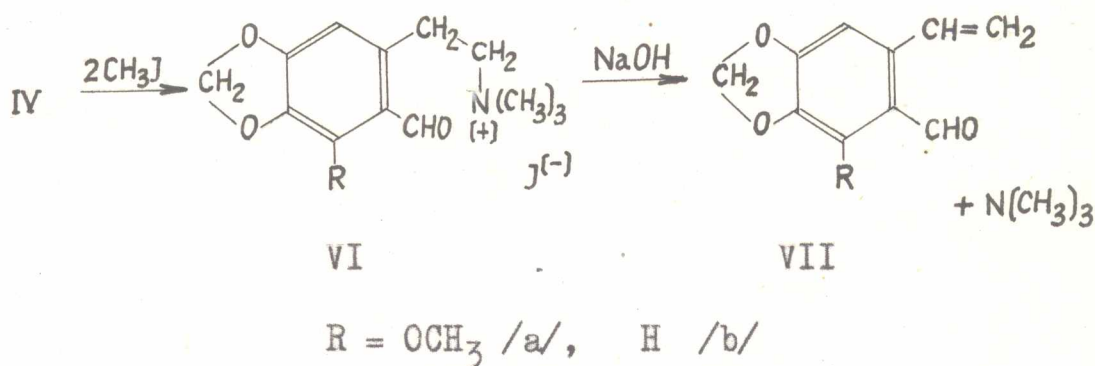
Roser szerint /410/ a kotarnin keletkezése a narkotinból vízfelvétel és az izokinolin-gyűrű felnyílása közben megy végbe, és a kotarnin, ill. hidrasztin szerkezete a IVa, ill. IVb képletnek felel meg; a sóképzésnél azonban, mely vízkilépéssel jár együtt, ismét gyűrűs vegyületek: 3,4-di-

hidroizokinolinium-sók /Va és Vb/ keletkeznek:



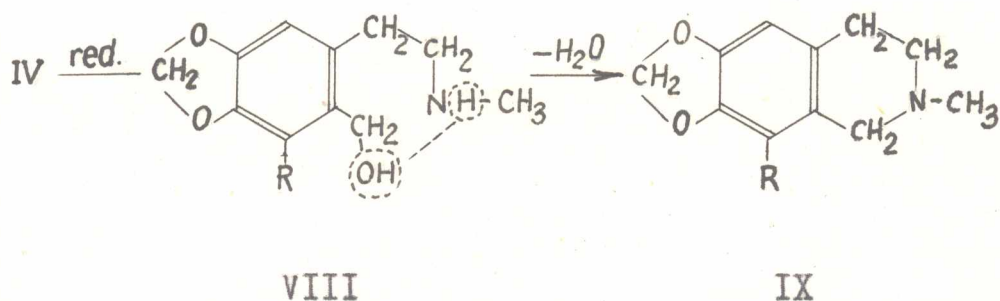
Roser feltételezte, hogy a sók oldatának meglugosításakor átmenetileg a labilis IV.r. ammóniumbázisok lépnek fel, de ezek azonnal átalakulnak IVa -, ill. IVb-vé.

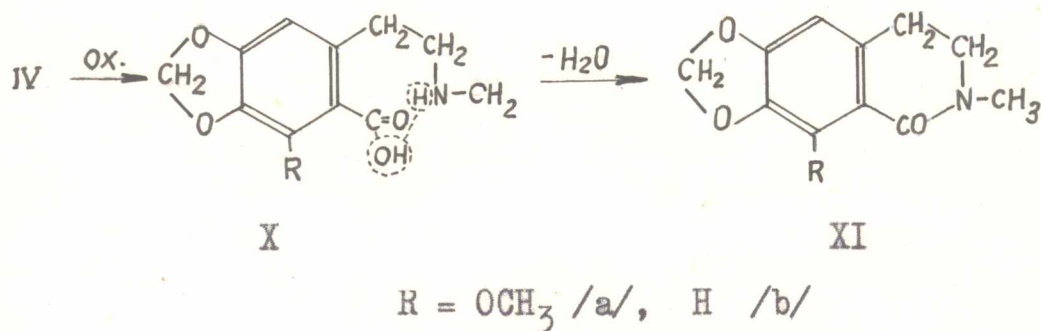
II.r. amino-csoport jelenlétét a bázisokban Roser az által látja igazoltnak, hogy mindkét vegyület acetilezhető, benzoilezhető /412/, 2 mol metiljodid felvételével pedig a VIa és VIb képlettel felüntetett IV.r. ammóniumvegyületekké alakíthatók /410, 180, 181/; ez utóbbiak szerkezetét viszont az bizonyítja, hogy luggal melegítve trimetilamin lehasadása közben a megfelelő, viniloldalláncot tartalmazó aromás aldehiddé /VIIa: kotarnon, VIIb: hidrasztál/ bomlanak el.



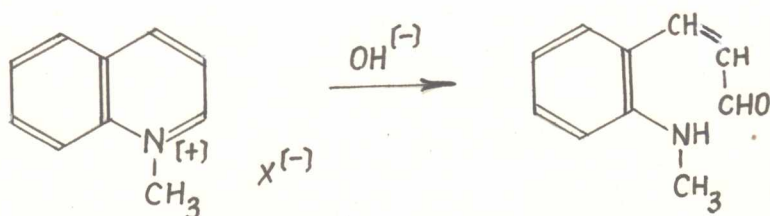
Roser szerint az aldehid-csoportnak magában a kotarninban és a hidrasztininban is jelen kell lennie, mert mindkét vegyület reagál hidroxilaminnal vízkilépés közben.

A kotarnin és a hidrasztinin redukciója és oxidációja is izokinolingyűrűs vegyületeket /IXa: hidrokotarnin, IXb: hidrohidasztinin; XIa: oxikotarnin, XIb: oxihidasztinin/ szolgáltat. Roser e reakciókat szintén az általa felállított IVa és IVb képletek megerősítésének tekintette, feltételezván, hogy az aminoaldehidek redukciójánál keletkező aminoalkoholok /VIIIa és VIIIb/, ill. az oxidációnál keletkező aminosavak /Xa és Xb/ alakulnak vízkilépés és gyűrűzárás közben a megfelelő izokinolingyűrűs vegyületté:





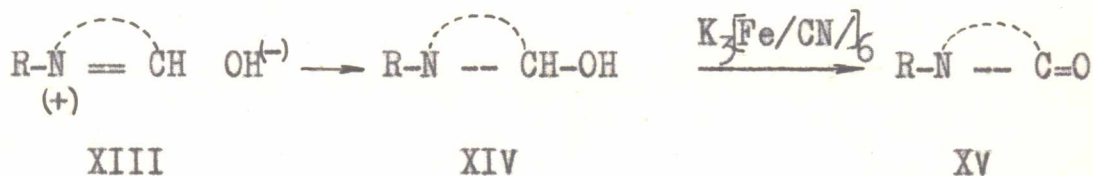
A hidrasztinin lug hatására végbemenő diszproporcionálódását hidre- és oxihidrasztininre /177/ Roser az aminoaldehid Cannizzaro-reakciójával és a keletkező aminosav /Xb/ és aminoalkohol /VIIIb/ gyűrűzésével magyarázta /411/. A kotarnin és a hidrasztinin analógiájára az egyéb heterogyűrűs IV.r. ammóniumsókból felszabadítható bázisokat is aminoaldehidnek /pl. az N-metilkinoliniumsókból felszabadítható bázist XII-nek/ tekintette.



XII

Fordulópontot jelentettek a kérdés tisztázásában Decker vizsgálatai /103-137/.

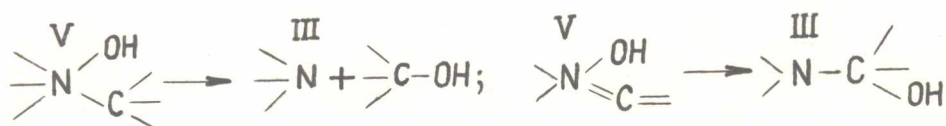
Decker kimutatta /1892/, hogy a heterogyűrűs IV.r. ammóniumsókából felszabadítható bázisok lugos oldatban vörös vérlugsóval, jó termeléssel gyűrűs savamidokká /XV, "ciklaminon"/ oxidálhatók /105-108; vö. 159-161, 163, 164/; ennek alapján az először Claus és Himmelman által észlelt rendellenes jelenségeket úgy magyarázta, hogy az elsődlegesen felszabaduló IV.r. ammóniumbázisok /XIII, "ciklamóniumbázis"/ III.r. aminokarbinolokká⁺ /XIV, "siklaminol"/ rendeződnek át, melyek savak hatására - amíg további változást nem szenvedtek - ismét visszaalakíthatók az eredeti IV.r. sókká. Egyes esetekben sikerült is a bázisokat kristályos álla-



potban elkülönítenie és elemzésük alapján a megfelelő IV.r. ammóniumbázisok izomerjeiként jellemeznie.

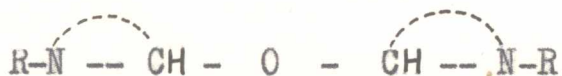
⁺ A III.r. megjelölés az aminocsoportra, nem a karbinol-funkcióra vonatkozik.

Decker a XIII \rightarrow XIV átrendeződést a IV.r. ammóniumhidroxidok termikus bomlásának speciális eseteként fogta fel.



Egyidejűleg felhívta a figyelmet az analógiára, mely a "ciklaminolok" keletkezése és a bázisosan helyettesített trifenilkarbinoloknak sóikból /pl. fukszin, malachitzöld, kristályibolya/ történő képződése között fennáll /158/. A "ciklaminolok" a bázisosan helyettesített trifenilkarbinolokra emlékeztetnek ama képességükkel is, hogy savakkal vízkilépés közben az eredeti IV.r. sókká alakulnak vissza, alkoholok hatására pedig igen könnyen étereket adnak /162/; a vegyületcsoport egyes képviselői oly nagy hajlandóságot mutatnak az éterképzésre, hogy idegen alkohol hiányában önmagukkal is képesek vízkilépés közben "dimolekuláris" étereket /XVI/ szolgáltatni.

Decker szerint /131, 132/ a Roser által feltételezett aminosaldehidek /XVII/ nem lehetnek állandó vegyületek; ha valamely reakció során ilye-



XVI



XVII

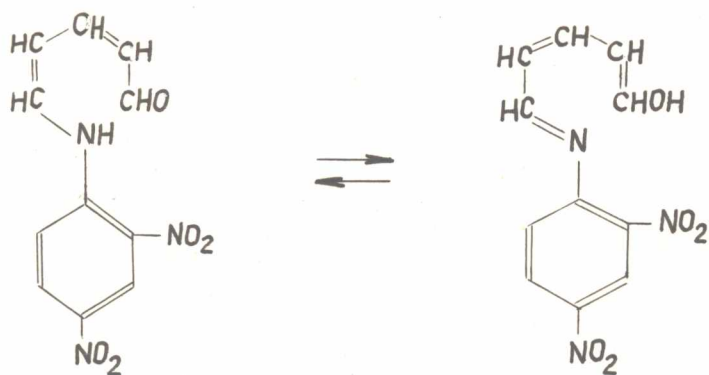
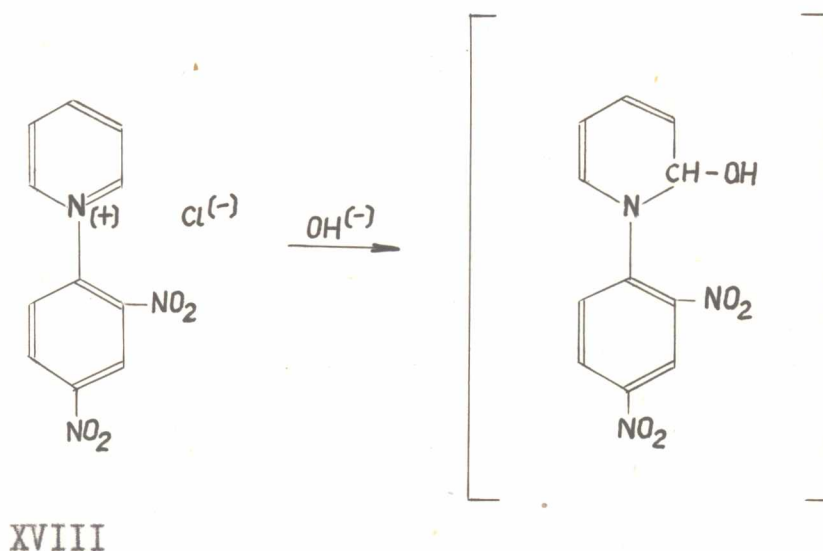
nek keletkeznek, azonnal a gyűrűs aminokarbinollá /XIV/ kell átalakulniuk, hiszen aldehidek II.r.

aminokkal közönséges hőmérsékleten is könnyen reagálnak addíciós vegyületek keletkezése közben; olyan esetekben, ahol az aldehid- és a II.r. aminocsoport egyazon molekulában van jelen, kedvezőek a feltételek a reakció végbemeneteléhez, kiváltképpen, ha ez hattagu gyűrű kialakulásával jár együtt.

A Roser és Freund által leírt nyíltláncu ketarnin- és hidrasztinin-származékok /N-acilszármazékok, Vla, Vlb/ keletkezése Decker szerint nem áll ellentétben a gyűrűs aminokarbinolszerkezettel, hiszen "az $R_1R_2N-C/OH/HR_3$ atomcsoportosulás a legkülönbözőbb reagensek hatására elhasadhat". A lug hatására lejátszódó diszproporcionálódás sem teszi szükségessé az aminoaldehid-szerkezet feltételezését, mert ez a reakció az akridin-sorban is végbemegy, ott pedig aminoaldehidhez vezető gyűrűfelnyílás nem képzelhető el /vö. 358, 5/. Az aminokkal /186/, hidroxilaminnal /412/, aktiv metilénvegyületekkel /188, 349, 350/, Grignard-vegyületekkel /189, 191, 192, 194-197/ végbemenő reakciók egyéb aromás karbinoloknál /pl. di- és trifenilkarbinolok, xant-hidrol/ is észlelhetők /166-172/, nincsenek tehát az oxocsoport jelenlétéhez kötve.

Általában azonban Decker nem tartja kizártnak a karbinolbázisok gyűrűfelnyílását /128, 131/; hivatkozik Zincke vizsgálataira /490-503; vö.: 219-221, 316-320, 394-396, 392-393, 465-470, 460/, melyek szerint negatív csoport jelenléte a molekulában nagy mértékben megkönnyíti a piridinggyűrű felnyílását úgy, hogy pl. a 2,4-dinitrofenil-piridinium-

klorid /XVIII/ esetében csak a nyíltláncu aminoal-
dehid /XIX/ különithető el:



Decker felfogásának helyességét Hantzsch /240-245/ elektromos vezetőképességmérésekkel támasztotta alá; megállapította, hogy oldatban egy nem ionos /az aminokarbinol, egyes kinolinszármazékok esetében a dimolekuláris éter/ és egy ionos forma /a IV.r. ammóniumhidroxid/ áll egymással mobilis egyensúlyban. A IV.r. ammóniumsó /pl. az 5-fenil-10-metil-akridiniumklorid/ vizes oldatának meglugosításakor az oldat kezdetben erősen alkálikus kémhatású és jól vezeti az áramot, idővel azonban a vezetőképesség fokozatosan csökken, az oldat semlegesé válik és a disszociálatlan karbinol kikristályosodik. A IV.r. ammóniumsókat alkálihidroxidok helyett alkálicianidokkal hozva össze az elsődlegesen keletkező ammóniumcianidok /XX/ a disszociálatlan aminonitrilekké /XXI/ alakulnak át /183/:

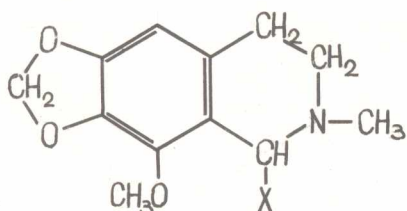


Hantzsch az aminokarbinolokat - a hasonló /"lassu" és "abnormis" semlegesítési/ jelenségeket mutató pszeudosavak /238, 239, 246, 249-251, 347; vö.: 487-489, 156, 157, 351, 352/ analógiájára - pszeudobázisoknak, az aminonitrileket pszeudosóknak /pszeudocianidoknak/, a disszociált és a disszociálatlan formák közötti viszonyt pedig ionizációs izomeriának nevezte el. Tőle származik az a megállapi-

tás is /241/, hogy az ammóniumhidroxidok átalakulási készsége a disszociálatlan aminokarbinollá általában fordított arányban áll a nitrogéntartalmu gyűrű stabilitásával; az N-alkilpiridinium-hidroxidok a legállandóbbak /vezetőképességük nem változik állás közben, az aminokarbinolok létezésére csak abból lehet következtetni, hogy N-alkilpiridonokká oxidálhatók/; az N-alkilkinolinium- és -izokinolinium-hidroxidok lassan az aminokarbinolokká alakulnak át; az N-alkilakridinium-hidroxidok átalakulása oly gyors, hogy csak kivételes esetekben /pl. I/ mutatható ki átmeneti fellépésük. /Asten és Montgomery /12/ szerint az utóbbi esetben a II karbinol oldhatatlansága játszik döntő szerepet/.

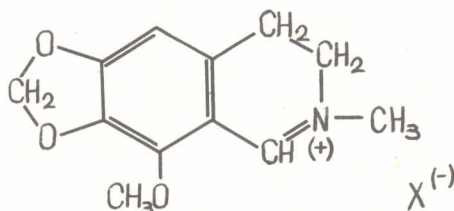
Dobbie, Lauder és Tinkler-nek a kotarninnal, hidrasztinnal, berberinnel, különböző IV.r. akridinium-, fenantridinium-, izokinolinium- és benziminazolinium-sókkal folytatott ultraibolya spektroszkópiai vizsgálatai /147-150, 454-458/ szintén Decker felfogásának helyességét bizonyították. Pl. a kotarnin szinképe apoláros oldószerekben azonos a hidrokotarninéval /IXa/, az l-etoxihidrokotarninéval /XXIIb/ és a kotarninpszeudocianidével /XXIIc/, vizes vagy vizes alkoholos oldatban viszont a kotarninkloridével /XXIIIb/. Különböző mennyiségű káliumhidroxidot tartalmazó kotarnin-oldatok szinképe pontosan reprodukálható kotarninkloriddal és hidrokotarninnal, ha a két anyagot megfelelő arányban véve akár együtt oldjuk fel, akár külön el-

készített oldataikat helyezzük el egymásután a készülőben. Mindebből az következik, hogy a kotarnin-oldatokban csak két kromofor: a kotarninium-ion /XXIII/ és az aminokarbinol /XXIIa/ van jelen; a Roser által feltételezett aminoaldehid-forma /IVa/ létezése spektroszkópiai uton nem bizonyítható /215/.



X = OH/a/, OC₂H₅/b/, CN/c/

XXII



X⁽⁻⁾ = OH⁽⁻⁾/a/, Cl⁽⁻⁾/b/

XXIII

X = OH /a/, OC₂H₅ /b/, CN /c/ X⁻ = OH⁻/a/, Cl⁻/b/

Hasonló megállapításra jutottak a hidrasztininnal és a berberinnel kapcsolatban is. E következtetések helyességét később Steiner /444/, Kitasato /307/, Skinner /435/ további vizsgálatokkal támasztotta alá /vö.: 101, 102, 99/. Ujabban Leonard és Leubner /342/ az infravörös szinkép alapján megállapította, hogy az N-metil-3,4-dihidroizokinoliniumsókból felszabadítható bázis szilárd állapotban aminokarbinol.

Gadamer különböző természetes alkaloidok /berberin, kelidonium-alkaloidok, stb/ szerkezetfelderítésével kapcsolatos közleményeiben hosszú ideig Roser álláspontját védelmezte, később azonban módosította véleményét és úgy próbálta kibékíteni egymással az ellentétes nézeteket, hogy mindeme vegyületeknél "sajátos hármass tautomeria" fennállását

tételezte fel /203, 205, 206/, ahol a IV.r. ammóniumhidroxid-, a pszeudobázisos aminokarbinol- és a nyíltláncu aminoaldehyd-forma egymással dinamikus egyensúlyban áll, "néha azonban egyik izomer - csekély állandósága folytán - nem képez származékokat". A korlátozás az aminoaldehyd-formára vonatkozik, a kotarnin és a hidrasztinin aminoaldehyd-voltához azonban Gadamer szerint nem férhet kétség, minthogy bennük "mind az imino-, mind az aldehydcsoporthoz kimutatták" /206/.

Gadamer felfogása általános egyetértésre talált; valamennyi modern szerves kémiai tankönyv /100, 285, 309/, kézikönyv /28, 434, 361, 155, 215, 231, 73/, elméleti szerves kémiai /278, 279/, alkaloidkémiai /268, 370, 355, 483/ és gyógyszerkémiai monográfia /382/ a heterogyűrűs IV.r. ammóniumsókba felszabadítható bázisokat mint hármas tautomer rendszereket tárgyalja. Az évtizedek során felhalmozódott óriási kísérleti anyag /a már idézett munkákon kívül: 202, 372-375, 68-70, 74, 438-441, 7, 8, 209, 286-300, 383-388, 397, 398, 331, 312-314, 9-14, 342-345, 215-218, 210-213, 324-330, 273-276, 399-405, 260-265, 365, 233, 2-4, 301, 353, 433, 138-146, 237, 20, 21 / kritikai felülvizsgálata a tautomeria jelenségére vonatkozó ismereteink mai állása /71, 481, 453, 17, 18, 284, 368/ alapján azonban azt mutatja, hogy egyetlen olyan eset sem ismeretes, ahol a Gadamer által posztulált három tautomer formát ténylegesen kimutatták, vagy akár-

csak a gyűrű-lánc prototrop rendszer mindkét tagjának létezését bizonyították volna.

Igy pl. a kotarnin aminoaldehid-formájának létezését nemcsak Roser és Gadamer, hanem a fentebb idézett, a legutóbbi években megjelent szakmunkák szerzői is azáltal vélik bizonyított-nak, hogy a kotarnin acilezőszerek hatására ebből a formából levezethető N-acilszármazékokat, metiljodid hatására ugyancsak ebből a formából származtatható nyiltláncu IV.r. ammóniumsót képez, különböző nukleofil reagensekkel /amino-, vagy aktív metilénecsoportot tartalmazó vegyületekkel/ pedig vízkilépés közben reagál. Baeyernek és Oekonomidesnek az izatinnal folytatott vizsgálatai /15, 16/ azonban megmutatták /1892/, hogy a "lehető legkisebb mértékű szerkezeti változás elve" /Prinzip der möglichst geringen Strukturänderung/ egyáltalán nem általános érvényű és a reakciótermékek szerkezetéből nem lehet minden esetben a kiindulási vegyület szerkezetére következtetni. Már Wislicenus hangsúlyozza 1897-ben megjelent, a tautomeriára vonatkozó korabeli ismereteket és elméleti elképzeléseket összegezõ, kiváló monográfiájában /481/, hogy kémiai reakciók általában, az acilezés és alkilezés pedig különösképen nem alkalmas átrendezõdésre hajlamos vegyületek szerkezetének felderítésére.

Legujabban Nyeszmejanov és munkatársai /368/ szolgáltatottak döntõ bizonyítékokat arra vo-

natkozóan, hogy a kettős reakcióképeség /kétféle szerkezeti képletből levezethető származékok keletkezése/ tágabb fogalom, mint a tautomeria /egyensúlyi izomeria/; egyetlen molekulaféleség is adhat kétféle származék-sorozatot attól függően, hogy a "reakcióközpont eltolódásával" vagy anélkül vesz-e részt a reakcióban.

A heterociklusos IV.r. ammóniumsókából felszabadított bázisok esetében az acilező- és alkilezőszerekkel nyert, nyíltláncu származékok keletkezése a gyűrűs formából kiindulva is elképzelhető /215/. Amino-, vagy aktiv metilén-csoportot tartalmazó vegyületek elvben szintén reagálhatnak mind az aminokarbinol-, mind az aminoaldehid-formával; emellett az így nyert származékok egy része formailag szintén gyűrű-lánc prototrop rendszernek tekinthető. Egyes szerzők /285, 309, 231/ e származékokat mindmáig az aminoaldehid-formából vezetik le, mások /215/ mindkét lehetőséget feltüntetik, anélkül hogy állást foglalnának egyik vagy másik szerkezet mellett, illetve mobilis egyensúlyt tételeznek fel a kétféle forma között /275/. Ingold /279/ valószínűnek tartja ugyan, hogy - a cukrok analógiájára - mind a kotarnin, mind származékai esetében a kétféle forma közül a gyűrűs a stabilisabb, azonban azt a kérdést, hogy e származékok az aminokarbinol-formából keletkeznek-e aninon-kicserélődés útján, vagy a nyíltláncu aminoaldehid-formából karbonil-reakciókkal és ezt követő tautomer átrendeződéssel, nem tekinti eldöntöttnek.

Tisztázandók voltak tehát a következő kérdések: 1/ Fennáll-e valóban a heterogyűrűs IV.r. ammóniumsókából felszabadítható bázisok esetében a Gadamer által posztulált "hármass tautomeria", ill. milyen tényezők befolyásolják egyik vagy másik forma nagyobb stabilitását ?

2/ Fennáll-e gyűrű-lánc tautomeria azon származékaiknál, ahol erre elvben lehetőség nyílik, ill. milyen /gyűrűs vagy nyíltláncu/ szerkezetűek ténylegesen e származékok, és milyen úton /a kiindulási bázis melyik formájából/ keletkeztek ?

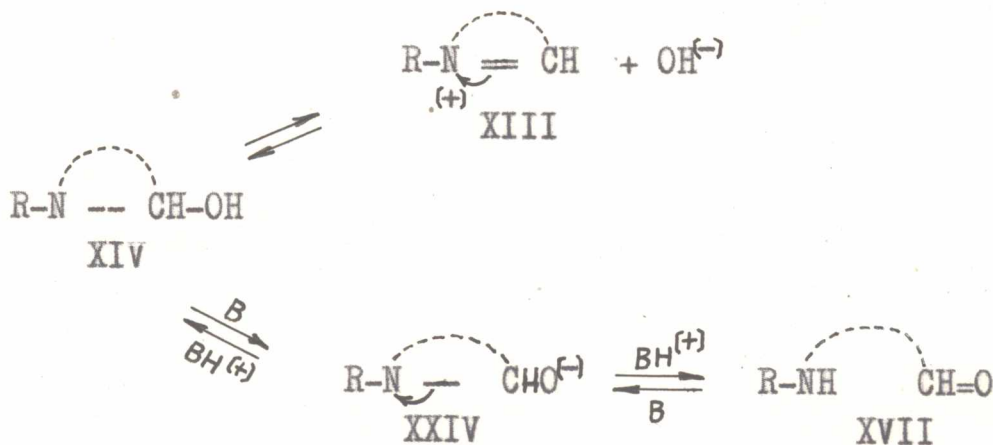
E kérdésekre kívántunk a mellékelt dolgozatokban ismertetett és a következő fejezetben röviden összefoglalt vizsgálatainkkal - a lehetőségekhez képest kielégítő - választ adni.

II. RÉSZ.

VIZSGÁLATOK A HETEROCIKLUSOS PSZEUDOBÁZISOS AMINOKARBINOLOK KÉMIAJA TERÜLETÉN.

1. Elméleti megfontolások.

Több közleményünkben /34, 35, 42, 48/ felhívtuk a figyelmet arra, hogy a Gadamer által posztulált "hármass tautomeria" a tautomeria két alaptípusának egyidejű fennállását jelenti. Az aminokarbinol-forma /XIV/ ugyanis az aminoaldehid-formával /XVII/ kationotropia /prototropia/ viszonyában áll, mert átalakulásuk egymásba egy hidrogénatomnak proton alakjában történő lehasadása és a közös, mezomer anion /XXIV/ egy másik atomján történő megkötődése eredményeképpen megy végbe. Az aminokarbinol és a IV.r. ammoniumhidroxid /XIII/



közötti viszony anionotropiának tekinthető, mert az előbbiből az utóbbiba történő átmenetnél egy hidroxil-csoport hasad le anion alakjában. Valójában XIII nem izomerje, hanem disszociált formája XIV-nek; a disszociációnál keletkező kationban a + töltés megoszlik a nitrogénatom és a szomszédos szénatom között, ennek folytán - eltérően az alkilcsoportokkal helyettesített IV.r. ammónium-ionoktól - képes kovalens kötést létesíteni a hidroxil-ionnal.

A "hármass tautomeria" tehát a fentebb feltüntetett, bonyolult sav-bázis egyensullyal egyértelmű, melynek exakt matematikai vizsgálata - elegendő kísérleti adat hiányában - leküzdhetetlen nehézségekbe ütközik, annál is inkább, mert kialakulásában további, a "dimolekuláris" éter /XVI/ keletkezéséhez vezető reakciók /11, 13/ is közrejátszhatnak.

Az anionotropia és a prototropia - nyilvánvalóan - egymás ellen működő folyamatok; minél polárosabb az aminokarbinol C-OH kötése, ill. minél nagyobb mértékben van oldatban a $XIV \rightleftharpoons XIII$ egyensúly az ionok oldalára eltőlva, /vagyis minél erősebb bázis XIV,/ annál kevésbé valószínű a $XIV \rightarrow XVII$ prototrop átrendeződés lejátszódása. Az anionotropia és prototropia, ill. a három "tautomer" forma egyidejű fellépése tehát csak a mérsékelten bázisos aminokarbinoloknál várható, csak ezekről képzelhető el, hogy amfoter vegyületként viselkednek.

A C-OH kötés polaritását, ill. a vegyület bazicitását szerkezeti sajátosságok: a gyűrűrendszer stabilitása /aromás jellege/, a nitrogénen, valamint a szénvázon lévő egyéb helyettesítők elektronaffinitása, szabják meg. Természetesen külső tényezők: a hőmérséklet, az oldószer polaritása, katalizátor jelenléte /ez utóbbi szerepét az oldószer is betöltheti/ is fontos szerepet játszanak az egyensúly kialakulásában.

A gyűrűrendszer befolyása azáltal érvényesül, hogy a hidroxil-ion kovalens kötéssel történő megkötése a mezomer kation által együtt jár egy kettős kötés megszűnésével. A IV.r. piridinium-vegyületek esetében ez az aromás jelleg teljes elvesztését jelenti, a IV.r. kinolinium- és izokinolinium-vegyületek esetében a két aromás gyűrű közül az egyiknek, a IV.r. akridinium-vegyületeknél pedig a három aromás gyűrű közül egynek aromás jellege szűnik meg; ezzel magyarázható e vegyületeknek már Hantzsch /241/ által megállapított stabilitási sorrendje /215, 279/. A IV.r. 3,4-dihidroizokinolinium-vegyületek és a megfelelő izokinolinium-vegyületek összehasonlítása a XIV \rightleftharpoons XIII egyensúly szempontjából azt mutatja, hogy az izokinolinium-ionok esetében sokkal nagyobb hidroxil-ionkoncentráció szükséges az aminokarbinol létrejöttéhez, mint az azonos helyettesítőket tartalmazó 3,4-dihidroizokinoliniumionok

esetében /457, 435/; ez azzal magyarázható, hogy a 3,4-dihidroizokinolinium-hidroxidok átalakulása a disszociálatlan aminokarbinollá lényegesen kisebb mértékű mezomeria-energiaváltozással jár együtt, mint az izokinoliniumhidroxidoké /215/.

A nitrogénen lévő helyettesítő a természetben előforduló bázisoknál általában metil-csoport. A metil- és egyéb elektrontasztító csoportok nyilvánvalóan növelik a C-OH kötés polaritását és megkönnyítik a hidroxil-csoport lehasadását anion alakjában; egyidejűleg erősítik a C-N és az O-H kötést és a gyűrűs formát teszik állandóbbá. Elektronvonzó helyettesítők viszont csökkentik a C-OH kötés polaritását, ill. a vegyület bazicitását; a C-N és az O-H kötés oly mértékben meglazulhat, hogy lehetővé válik a gyűrű felnyílása és a hidrogénnek az oxigénről a nitrogénre történő vándorlása /490/. A szénvázon lévő egyéb helyettesítők szintén befolyásolják a karbinolos szénatomon fennálló elektronsűrűséget és ezáltal a C-OH kötés polaritását /283/.

Az oldószer polaritásának befolyása kézenfekvő; egy és ugyanazon aminokarbinol erősen poláros oldószerekben nagyobb mértékben van disszociálva, mint kevésbé polárosokban.

E megfontolások alapján a probléma kísérleti vizsgálatára legalkalmasabb objektumoknak a IV.r. 3,4-dihidroizokinolinium-sókból felszabadít-

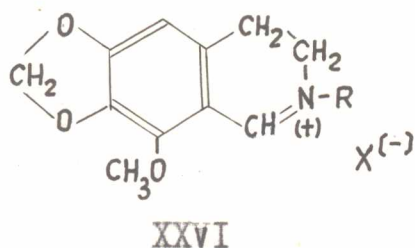
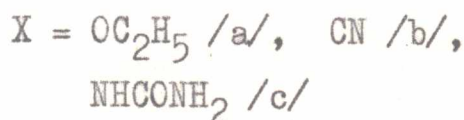
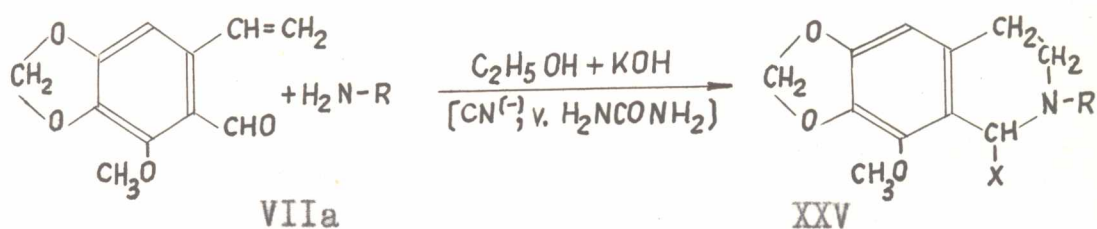
ható bázisok látszóttak. E vegyületcsoportba tartozik a természetes nyersanyagból könnyen hozzáférhető kotarnin, melynek szintétikus analogonjai is nagy számban állíthatók elő és így kedvező lehetőséget nyújtanak a helyettesítők befolyásának vizsgálatára. A gyűrűrendszer befolyásának tanulmányozása céljából egyes IV.r. izokinoliniumsókban felszabadítható bázisokat, továbbá a berberint és a szangvinarint is bevontuk vizsgálataink körébe.

2. A tanulmányozott vegyületek előállítás.

A kotarnint narkotin salétromsavas oxidációja útján /6, 432, 29/ állítottuk elő és a belőle könnyen nyerhető, jól kristályosodó hidrokotarnin-l-szulfonsavon /29, 30/ keresztül tisztítottuk.

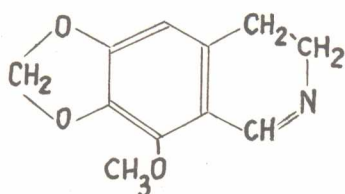
A nitrogénen metil-csoport helyett különféle alkil-, aralkil- és aril-csoportokkal helyettesített kotarnin-analogonokat a kotarnin kimerítő metilezése és termikus bontása útján nyerhető kotarnonból /VIIa/ sikerült előállítanunk. A kotarnon I.r. aminokkal lugos alkoholos oldatban forralva az l-es helyzetben etoxicsoporttal /XXVa/, vagy - alkalicianid, ill. karbamid jelenlétében - cián- /XXVb/, ill. ureido-csoporttal helyettesített 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-szár-

mazékok /XXVc/ keletkezése közben reagál /36, 38, 39/. E származékok ásványi savval elbontva a XXVIa-k 3,4-dihidroizokinolinium-sókká alakíthatók át, melyekből lug hatására a megfelelő "pseudobázisok" nyerhetők. A benzil-származékot /XXVIf/ és



R = etil /a/, n-propil /b/, izopropil /c/,
I.r. n-butil /d/, III. r. -izobutil /e/,
benzil /f/, fenil /g/, p-tolil /h/,
p-anizil /i/, p-klórfenil /j/, p-bróm-
fenil /k/, p-nitrofenil /l/, o-nitro-
fenil /m/, 2,4-dinitrofenil /n/,
2-nitro-4-klórfenil /o/

Hibajavítás: A 29. oldalon a lábjegyzet 15. sorában "6,7-dimetoxi-8-metoxi..." helyett "6,7-metiléndioxi-8-metoxi..." olvasandó.



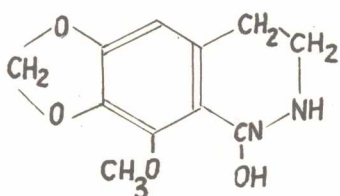
XXVII

egyes alkil-származékokat /XXVIa-d/ a "norkotarnin" /XXVII/+ és benzil-, ill. a megfelelő alkil-

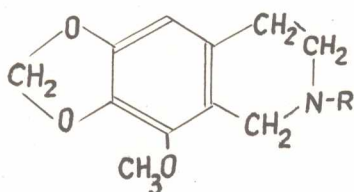
+

Az irodalomban a "norkotarnin" /136/ és a "norszangvinarin" /420/ elnevezés - a szokásostól eltérően - a kotarninból, ill. a szangvinarinból a metilalkohol elemeinek /képzeletbeli/ eltávolítása után visszamaradó III.r. bázisok /6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinolin, ill. 2,3,7,8-bisz-metiléndioxi- α -naftofenantridin/ jelölésére szolgál; félreértések elkerülése céljából e triviális neveket idézőjelbe téve használjuk.

Az általános gyakorlatnak megfelelően nor-kotarnin névvel /ködőjellel, idézőjel nélkül/ a hipotetikus 1-oxi-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint /XXVIII/ jelöljük. Hasonlóképpen az elnevezésekben szereplő nor-hidrokotarninon a /ténylegesen létező/ 6,7-dimetoxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin /XXIXa, 37/ értendő. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy korábbi közleményeinkben még nem alkalmaztuk következetesen e megkülönböztetést.



XXVIII



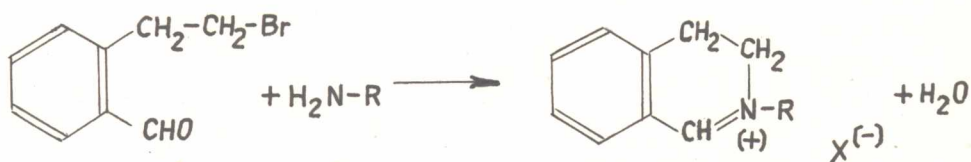
XXIX

R = H /a/, p-nitrofenil /b/,
o-nitrofenil /c/

halogenidek egymásrahatása útján is sikerült megkapnunk /37/. A "norkotarnin"-t 2,4-dinitroklórbenzollal, ill. 2-nitro-1,4-diklórbenzollal reagáltatva XXVI_n, ill. XXVI_o egy mol XXVII-tel képezett molekula-vegyülete keletkezett /44/.

A p-nitrofenil- /XXVII_p/ és az o-nitrofenil-származék /XXVII_m/ a fenti utak egyikén sem volt előállítható. Sok sikertelen kísérlet után végül is úgy sikerült a bromidokat megkapnunk, hogy XXIX_a-t p-nitro-, ill. o-nitrofluorbenzollal a megfelelő III.r. aminokká /XXIX_b és c/ alakítottuk át és ez utóbbiakat N-brómszukcinimiddal reagáltattuk /49/.

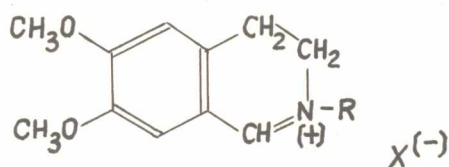
A gyűrű egyéb helyettesítői befolyásának tanulmányozása céljából a Schmitz /423/ által leírt 2-/β -brómetil/-benzaldehydet I.r. aminokkal reagáltatva egy sor, az aromás gyűrűn helyettesítetlen, a nitrogénen különböző helyettesítőket viselő 3,4-dihidroizokinolinium-sót /XXX_{a-n}/ is előállítottunk /174, 50/.



XXX

R = metil /a/, benzil /b/, p-nitrobenzil /c/,
 fenil /d/, p-tolil /e/, o-klórfenil /f/,
 p-klórfenil /g/, p-brómfenil /h/, o-nitro-
 fenil /i/, m-nitrofenil /j/, p-nitrofenil /k/,
 2,4-diklórfenil /l/, 2,4,6-tribrómfenil /m/,
 2,4-dinitrofenil /n/.

A IV.r. 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-sók közül az irodalomból /385/ már régebben ismert N-metil-származékon /XXXIa/ kívül az N-p-nitrofenil-/XXXIb/, az N-2,4-dinitrofenil-/XXXIc/, az N-benzoil- /XXXId/ és az N-p-nitrobenzoil-származékokat /XXXIe/ állítottuk elő; XXXIb-t /X = Br/ - XXVI 1 analógiájára - a 2-/p-nitrofenil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin és N-brómszukcinimid egymásrahatása után kaptuk meg /49/; 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolint 2,4-dinitroklórbenzollal, benzoilkloriddal, ill. p-nitrobenzoilkloriddal kvaternerezve a XXXIc-e vegyületek /X = Cl/ csak egy mol 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinnal képezett molekula-vegyületük formájában voltak elkülöníthetők /44/.

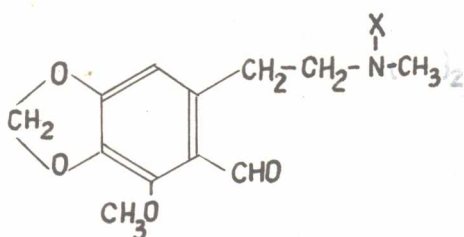


XXXI

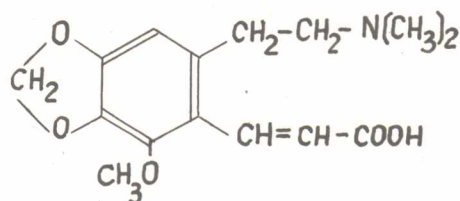
R = metil /a/
 p-nitrofenil /b/
 2,4-dinitrofenil /c/
 benzoil /d/
 p-nitrobenzoil /e/

A kotarninhoz szerkezetileg közelálló, de kétségtelenül aminoaldehid-jellegű modellvegyületként előállítottuk a kotarnin hipotetikus aminoaldehid-formájából levezethető N-metilszármazékokat, az eddig ismeretlen 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-

-/ β -dimetilaminoetil/-benzaldehydet /XXXIIa, "N-metilkotarnin"/. E vegyület közvetlenül kotarnin metilezése útján nem készíthető el, mert a reakció nem áll meg 1 mol metiljodid felvételénél /410, 36/; sikerült azonban a kotarnon /VIIa/ és dimetilamin egymásrahatása, valamint a 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-/ β -dimetilaminoetil/-fahéjsav /XXXIII, 32/ oxidációja útján megkapnunk /43/.



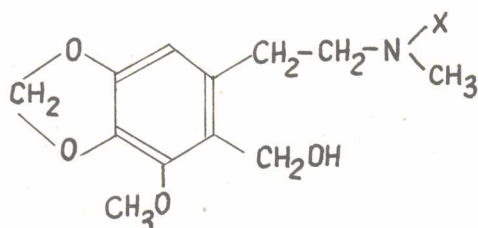
XXXII



XXXIII

X = CH₃ /a/
benzoil /b/
acetil /c/

A kotarnin hipotetikus aminoaldehid-formája redukciós termékének tekinthető, eddig le nem irt 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-/ β -metilaminoetil/-benzilalkoholt /XXXIVa/ az N-benzoil-kotarnin /XXXIIb, 412/ katalitikus hidrogénezése útján nyert XXXIVb-ből sósavas forralással állítottuk elő /51/.



X = H /a/
benzoil /b/

XXXIV

A szangvinarint Gadamer és munkatársai előiratának /207/ módosításával, acetilkelidonin higany/II/ acetátos oxidációja útján nyertük /35/.

A berberin-bázist a kereskedelembe kapható sósavas sóból szabadítottuk fel.

3. A heterogyrus IV.r. ammóniumsóból felszabadított bázisok szerkezetének vizsgálata.

Tautomeria-kérdések eldöntésére kémiai reakciók csak ritkán alkalmazhatók. Különböző izomerek közötti mobilis egyensúly fennállása esetén - ha elegendő idő áll rendelkezésre az izomerek egymásba történő átalakulására - mindegyik formából nyerhetünk olyan származékokat, melyeket csak az egyiknek kellene adnia; hiszen ha csak igen kis

koncentrációban is jelen van az a forma, amelynek a szóbanforgó reagenssel reakcióba keli lépnie, az egyensúly folytonos helyreállása következtében végül is az egész anyagmennyiség átalakul; ha azonban a reakció, melyet a lehetséges izomerek közül csak az egyiknek kellene adnia, negatív, akkor bizonyos, hogy ez az izomer nincs jelen.

A heterogyűrűs IV.r. ammóniumsókából felszabadítható bázisok esetében a XIV szerkezetű aminokarbinolok - mint gyűrűs aldehidammóniák típusu vegyületek - mindazon reagensekkel képesek reakcióba lépni, amelyekkel a XVII szerkezetű aminoaldehyde reagálnak. Az aminokarbinoloknak azonban ismereteseek olyan reakciói is, melyeket az aminoaldehyde nem adnak. Az aminokarbinolok híg savak hatására könnyen visszaalakíthatók a kiindulási IV.r. ammóniumsóvá, alkoholok hatására pedig igen könnyen alkilétereiké alakulnak át. E reakciók kimaradása kétséget kizáróan bizonyítja, hogy a bázis aminoaldehyd szerkezetű, lejátszódásuk azonban nem bizonyítja egyértelműen az aminokarbinol szerkezetet. E reakciókat a XVI szerkezetű "dimolekuláris" éterek is adják, a $XIV \rightleftharpoons XVII$ tautomer egyensúly fennállása esetén pedig még akkor is végbemegy a reakció az egész anyagmennyiséggel, ha az egyensúlyi elegyben túlnyomó részben az aminoaldehyd van jelen, s mellette csak elenyésző koncentrációban az aminokarbinol. Hasonlóképpen a bázis acilezhetősége és alkilezhetősége nyíltláncu származékokká nem bizonyíték a vegyület aminoaldehyd-volta mellett;

e reakciók kimaradása azonban egyértelműen bizonyítja, hogy a vegyület II.r. amino-csoportot nem tartalmaz. Egyes esetekben alkalmas modellvegyületekkel végzett, megfelelően megválasztott kémiai reakciók összehasonlító kinetikai vizsgálata hozzájárulhat a vegyület tényleges szerkezetének tisztázásához.

Nagy segítséget nyújtott vizsgálatainknál az a felismerésünk, hogy az aminokarbinolok, a "dimolekuláris" éterek és az aminoaldehidek megkülönböztethetők egymástól a Karl Fischer reagenssel szemben tanúsított viselkedésük alapján /47/. Az aminokarbinolok Karl Fischer reagenssel közvetlenül /jégecet és BF_3 hozzáadása nélkül/ titrálhatók, miközben 1 mol aminokarbinol 1 mol vízzel egyenértékű reagenst fogyaszt. A "dimolekuláris" éterek molonként szintén 1 mol vízzel egyenértékű reagenst fogyasztanak, tehát heterogyűrűként feleannyit, mint a megfelelő aminokarbinolok. Az aminoaldehidek sok piridint tartalmazó oldószerben reagenst egyáltalán nem fogyasztanak. Természetesen olyan esetben, ahol az aminoaldehid a titrálás körülményei között át tud alakulni az aminokarbinollá, a módszer nem használható.

Önmagukban a fizikai módszerek sem elegendők e szerkezeti kérdések tisztázására. Az infravörös szinkép sok esetben egyértelmű felvilágosítást ad a szilárd bázisok szerkezetéről; aszerint, hogy az oxocsoportra, vagy a hidroxilcsoportra jellemző

frekvencia jelenik-e meg a szinképben, el lehet dönteni, hogy aminokarbinol vagy aminoaldehid-e a kérdéses vegyület. Tautomer egyensúly azonban csak oldatban, cseppfolyós vagy gázhalmazállapotban lép fel. Sem az infravörös, sem az ultraibolya spektroszkópia érzékenysége nem elegendő ahhoz, hogy olyan esetekben, ahol az egyensúly erősen az egyik forma irányába van eltólva, az elenyésző, de a kémiai reakciók szempontjából el nem hanyagolható /pl. 10^{-6} - 10^{-8} / koncentrációban jelenlévő formát kimutassa.

Mindebből az következik, hogy a Gadamer által posztulált "hármás tautomeria" probléma megközelítéséhez is a különböző fizikai és kémiai módszerekkel nyert vizsgálati eredmények együttes figyelembevétele és mérlegelése szükséges; ennek demonstrálására kiválóan alkalmas a kotarnin példája.

A kotarnin vizes oldata erősen lugos kémhatásu, elméleti megfontolásaink alapján tehát a gyűrűs forma nagyobb stabilitására lehet számítani. Az infravörös szinkép alapján /42, 43, 426/ a szilárd kotarnin szerkezete az aminokarbinol-formának felel meg; a kotarnin szinképéből hiányzik az "N-metilkotarnin" /XXXIIa/ és az "N-acetil-kotarnin" /XXXIIc/ szinképében 1685, ill. 1680 cm^{-1} -nél megtalálható, az aromás gyűrűhöz kapcsolódó aldehidcsoportra jellemző elnyelési maximum, 3100 cm^{-1} -nél azonban az erősen asszociált OH-csoportra jellemző sáv található benne.

A kotarnin lugos oldatban felvett ultraibolya szinképében /337a/ 285 $m\mu$ -nál megjelenő elnyelési sáv semmiképen sem tulajdonítható az aromás gyűrűhöz kapcsolódó aldehid-csoport jelenlétének, miként azt Coufalík és Šantavý /99/ feltételezi; e sáv a hidrokotarnin /IXa/ és a XXXIVa aminoalkohol szinképében is megtalálható, noha egyik vegyület sem tartalmaz aldehid-csoportot. Az "N-metilkotarnin" /XXXIIa/, mely valóban aldehid, lugos közegben 285 $m\mu$ -nál jelentős elnyelést mutat, ez azonban teljesen megegyezik a XXXIVa aminoalkohol alkálikus oldatának szinképével; az aldehid-csoportra jellemző sáv az "N-metilkotarnin" szinképében nem ezen a területen, hanem 330 $m\mu$ környezetében jelentkezik inflexió formájában /R-sáv, aldehid-elősáv/. A 285 $m\mu$ -nál fellépő maximum az említett vegyületekben jelenlévő metoxi-metiléndioxi-benzol molekularészre jellemző s egyszerű fenoléterek szinképében is megtalálható /268a/; ez azonban u.n. B-sáv /65a/, s nem aldehid-elősáv. A benzaldehid szinképében 281 $m\mu$ -nál megjelenő sáv szintén B-sáv, mely minden aromás vegyület szinképében megtalálható; az aromás aldehid-csoportra jellemző R-sáv 328 $m\mu$ -nál jelentkezik /375a/. A kotarnin aminoaldehid-formája tehát lugos oldatban sem mutatható ki ultraibolya spektroszkópiával.

Az ultraibolya szinkép alapján kiszámítható, hogy 0,1 molos NaOH-oldatban a kotarnin

13%-a, 0,25 molos NaOH-oldatban pedig 6,8%-a a disszociált formában van jelen, ami jó egyezést mutat Győrbiró /234, 235/ polarografiás uton nyert megállapításaival. E vizsgálatok szerint még erősen lugos közegben is kizárólag a kotarninium-ion a polarografiásan aktív forma és lényeges különbség mutatkozik a kotarnin és a valóban aldehid-csoportot tartalmazó "N-metilkotarnin" polarografiás viselkedésében; így közvetlenül, kísérleti uton is megcáfолható volt Coufalík és Šantavý /99/ helytelen alapfeltevésből kiinduló téves következtetése.⁺

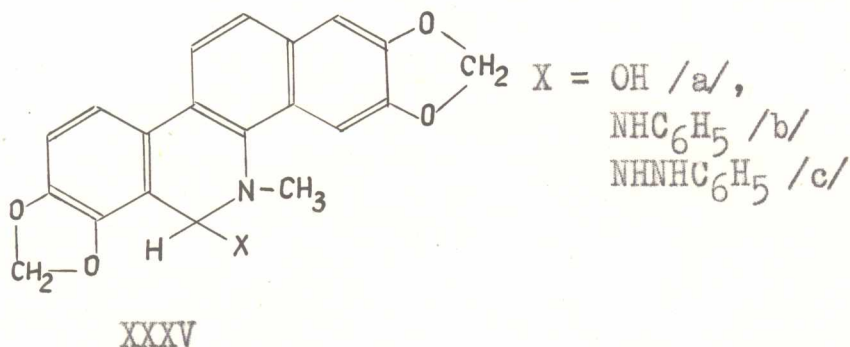
A kotarnin disszociációfokának meghatározása /45/, ill. az elektromos vezetőképesség-méré-

⁺ E szerzők szerint lugos közegben túlnyomó részben az aminoaldehid-forma van polarografiásan aktív formaként jelen, minthogy az aminokarbinol-forma - feltevésük szerint - a pszeudocianidhoz hasonlóan nem redukálható; nem veszik figyelembe, hogy a pszeudocianidban az l-es szénatom 0. oxidációs fokon, az aminokarbinolban pedig l. oxidációs fokon van.

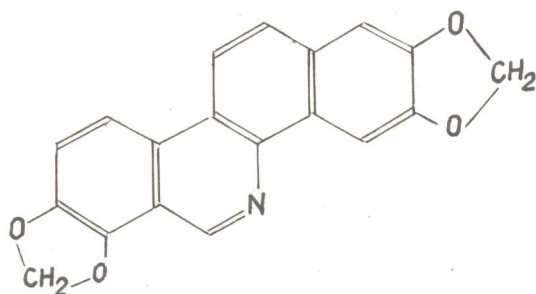
sek alapján számított értékek jó egyezése a spektrofotométeres mérések alapján nyert értékekkel szintén azt bizonyítja, hogy a nem disszociált rész nem állhat jelentős mértékben az aminoaldehyd-formából; a számításoknál ugyanis nem vettük figyelembe a nem disszociált rész részvételét a vezetésben, ami jelentős mennyiségű aminoaldehyd-forma jelenléte esetén el nem hanyagolható hibát okozna.

A kotarnin és egyes aromás aldehidek /"N-metilkotarnin", m-nitrobenzaldehyd/ hidrogéncianidual lejátszódó reakciójának összehasonlító kinetikai vizsgálata /46/ azt mutatta, hogy a kotarnin és az aldehidek között a reakció kinetikai és termodinamikai jellemzői, valamint a katalízis tekintetében olyan lényeges különbség áll fenn, amely teljesen kizárja azt a lehetőséget, hogy a kotarnin az aminoaldehyd-formában vesz részt a reakcióban; ha elenyésző, a spektroszkópiai kimutathatóság határa alatti koncentrációban jelen is van az aminoaldehyd-forma, a kémiai történet szempontjából nem játszik szerepet.

A szangvinarinál /XXXVa/ még kisebb az



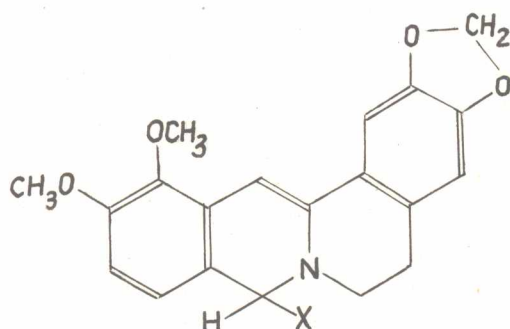
aminoaldehid-forma fellépésének valószínűsége, mint a kotarninnál. A szangvinarin az infravörös szinkép /Varsányi és Holly felvétele/ alapján szilárd állapotban aminokarbinol / 3204 cm^{-1} , asszociált OH-frekvencia/. Acetilklorid, benzoilklorid, metiljodid hatására nem ad az aminoaldehid-formából levezethető származékokat; e reagensekkel melegítve enyhébb körülmények között szangvinarinsók keletkeznek, erőlyesebb körülmények között demetileződés játszódik le "nor-szangvinarin" /XXXVI/ keletkezése közben /34, 35/.



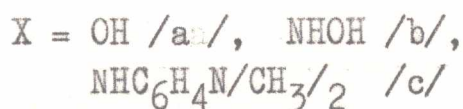
XXXVI

Az ezociklusos N-C kötés tehát könnyebben hasad el, mint a gyűrűben lévő, s így az aminoaldehid-forma létezése legfeljebb egészen különleges kísérleti körülmények között képzelhető el.

A berberin /XXXVIIa/ sem acilező, sem alkilezőszerekkel nem reagál /34, 310/, az aminoaldehid-forma létezésének feltételezését tehát semmi sem indokolja.



XXXVII



Minthogy a kotarnin hipotetikus aminoaldehyd-formája - ha egyáltalán létezik - csak olyan elenyésző koncentrációban lehet jelen a szokásos laboratóriumi kísérleti körülmények között, hogy a jelenleg rendelkezésre álló fizikai és kémiai módszerekkel nem mutatható ki, megkíséreltük a bonyolult sav-bázis egyensúlyt a kotarnin-molekulán végrehajtott szerkezeti változtatásokkal olyan irányba eltólni, hogy az egyensúlyban résztvevő valamennyi molekulaféleség koncentrációja a kimutathatóság határa fölé kerüljön.

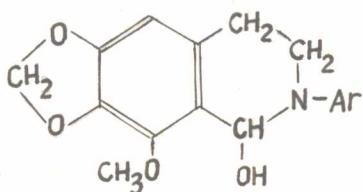
A nitrogén-atomon lévő metil-csoport más helyettesítőkre történő kicserélése, ill. az aromás gyűrűn lévő alkoxi-csoportok fokozatos kiküszöbölése révén olyan kotarnin-analagonokhoz jutottunk, melyeknek kémiai viselkedése elméleti megfontolásaink /26. lap/ helyességét igazolja. Így pl. a metil-csoportnak a nagyobb +I effektusu

etil-, vagy izopropil-csoportra történő kicserélése révén nyert XXVIa és XXVIc vegyületek már $V = 128$ higitásnál is közel 100%-ig disszociálva vannak vizes oldatban, míg a kotarnin ugyanilyen higitásnál csak 74%-ban /45/; e vegyületeknél tehát még kisebb az aminoaldehid-forma létezésének valószínűsége, mint a kotarninnál. A nitrogénen benzil- és különböző aril-csoportokkal helyettesített kotarnin-analogonok disszociációfoka párhuzamosan csökken a csoportok növekvő elektronaffinitásával. A nitrogénen lévő metilcsoport helyére erősen elektronvonzó /pl. 2,4-dinitrofenil-/ csoport bevitele esetén csak az aminoaldehid-forma állandó /44, 47/; a gyűrűs aminokarbinol csak átmenetileg, közvetlenül a IV.r. ammóniumsóból történő felszabadítás pillanatában léphet fel. Az anionotropia és a prototropia egyidejű fennállásának lehetőségét, ill. a gyűrűs és a nyitott forma egyidejű létezését tehát valahol a két véglet között - feltehetően meglehetősen szűk intervallumban - kell keresnünk. Az alkoxi-csoportoknak az aromás gyűrűről történő fokozatos kiküszöbölése ezt az intervallumot feltehetően a kevésbé elektronvonzó helyettesítők irányába tolja el.

Az infravörös szinképek /Varsányi és Holly/ tanúsága szerint az N-fenil-, az N-/p-klórfenil/- és az N-/p-nitrofenil/-nőkotarnin szilárd állapotban aminokarbinol szerkezetű /XXXVIIIa-c/, az N-/o-nitrofenil/-vegyület azonban aminoaldehid /XXXIX/; a 6,7-dimetoxi-sorban már az N-/p-nitro-

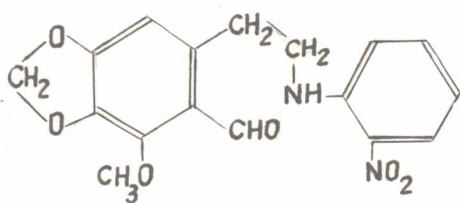
fenil/-származék is aminoaldehid /XL/:

XXXVIIIa:	3450 cm ⁻¹	/hidban lévő OH/,
	3560 cm ⁻¹	/szabad OH/
XXXVIIIb:	3410 cm ⁻¹	
XXXVIIIc:	3480 cm ⁻¹	
XXXIX:	1672 cm ⁻¹	/arilaldehid CO/,
	3390 cm ⁻¹	/NH/
XL:	1675 cm ⁻¹ ,	
	3365 cm ⁻¹	

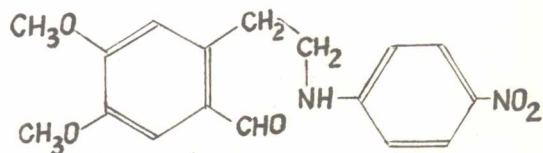


Ar = fenil /a/
p-klórfenil /b/
p-nitrofenil /c/

XXXVIII



XXXIX



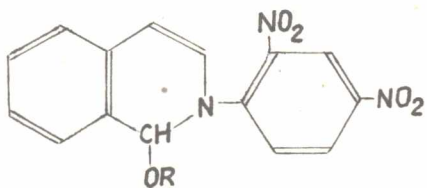
XL

A disszociációfok-értékek /45/ alapján ész-
szerűnek látszott az a feltevés, hogy a nitrogénen

aril-csoporttal helyettesített aminokarbinolokban a hidroxil-csoport hidrogénatomja elegendően savanyu ahhoz, hogy bázisok hatására leszakítható legyen és a keletkezett mezomer anion nitrogén-atomján újból megkötődve lehetővé tegye az aminoaldehid-forma egyidejű fellépését. A XXXVIIIa-c vegyületek azonban alkáliák hatására aminoaldehid helyett mindig a dimolekuláris éterre alakultak át /47/, vagyis a $B-S_{E1}'$, ill. $B-S_{E2}'$ reakciók helyett az S_{E1} , vagy S_{E2} reakció lépett előtérbe. Az anionotropia és a prototropia egyidejű fennállásának lehetősége esetén sem alakul ki tehát feltétlenül a Gadamer által feltételezett "hármass tautomer" rendszer.

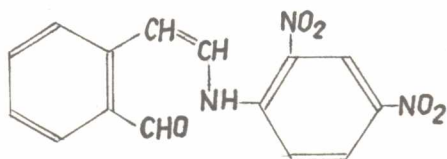
A IV.r. 3,4-dihidroizokinolinium-vegyületekről IV.r. izokinolinium-vegyületekre áttérve sikerült először a gyűrű-lánc prototrop rendszer mindkét tagjának létezését igazolnunk. Az N-/2,4-dinitrofenil/-izokinolinium-kloridból felszabadítható, vörös színű 1-oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin /XLIa, 500/ hevítésre sötét lilásvörös színű anyaggá alakul át; minden kétséget kizáróan megállapítottuk /48/, hogy e vegyület az izomer, nyíltláncu aminoaldehid /XLII/, nem pedig ez utóbbinak a XLIa aminokarbinollal képezett fél-acetálja, miként azt Zincke feltételezte. Itt azonban a három "tautomer" forma közül a IV.r. ammóniumhidroxid hiányzik; az aminokarbinol bázisos diszociációt egyáltalán nem mutat.

Reakciókinetikai vizsgálatokkal azt is igazoltuk, hogy XLIa és XLII egymásba kölcsönösen átala-



R = H /a/, n-C₄H₉ /b/

XLI



XLII

kitható és megfelelő kísérleti feltételek mellett egymással dinamikus egyensúlyban, tehát ténylegesen tautomeria viszonyában áll.

A heterogyrus IV.r. ammóniumsókából fel-szabadított bázisok eddig ismert képviselői tehát - bazicitásuk megszabta kémiai viselkedésük alapján - a következőképpen csoportosíthatók:

1./ Erős bázisok, melyek szilárd állapotban és apoláros oldószerekben aminokarbinolok, poláros oldószerekben pedig nagyobbreszt, vagy teljesen disszociálva vannak mezomer kationra és hidroxil-ionra. Az aminoaldehid-forma létezését eddig sem fizikai, sem kémiai módszerekkel nem lehetett valószínűsíteni.

2./ Mérsékelten erős bázisok, melyek szilárd állapotban aminokarbinolok; vizes oldatban ionjaik mellett az önmagukkal képezett éterekkel is egyensúlyban állnak, s ez utóbbiak apoláros oldószerekben is spontán átalakulnak; az aminoaldehid-formát ezeknél sem lehetett eddig kimutatni.

3./ Kationra és hidroxil-ionra nem disszociáló aminokarbinolok, melyek átalakíthatók az izomer aminoaldehiddé; a két forma külön-külön előállítható, vagy legalábbis kimutatható, és megfelelő kísérleti körülmények között egymással dinamikus egyensúlyban áll.

4./ Bázisos tulajdonságokat egyáltalán nem mutató /hig, vizes savakban nem oldódó/ vegyületek, melyek csak az aminoaldehyd-formában létképesek; az aminokarbinol-forma csak átmenetileg, közvetlenül a IV.r. sóból történő felszabadítás pillanatában léphet fel.

A vizsgált vegyületek tulnyomó többsége az 1./ és a 2./ csoportba tartozik, tehát gyűrűs szerkezetű.

A Gadamer által posztulált "hármass tautomeria" létezését tehát elvileg nem lehet kizárni, tényleges fennállását azonban eddig egyetlen esetben sem sikerült bizonyítani; ellentétben az általánosan elfogadott nézettel semmiesetre sem tekinthető általános, vagy gyakori jelenségnek, csak a szerkezeti adottságok és a kísérleti feltételek szerencsés összehalálkozása esetén, ritka, kivételes esetekben fordulhat elő.

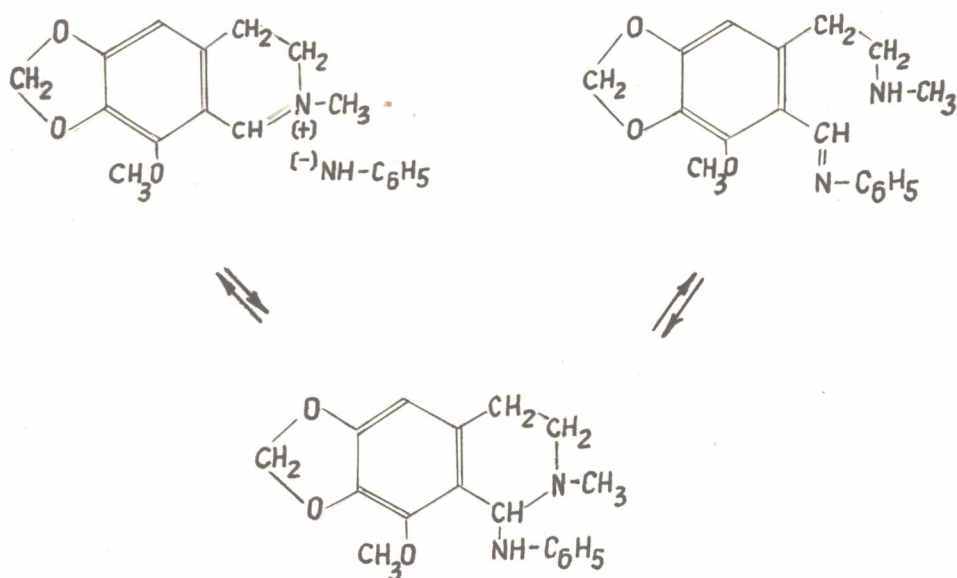
4. A heterogyűrűs pszeudobázisos aminokarbinolok származékainak szerkezete és keletkezésük mechanizmusa.

A heterogyűrűs pszeudobázisos aminokarbinolok rendkívül sokoldalú reakciókészséggel rendelkező vegyületek. Átalakulástermékeik egy részének szerkezete - éppen azoké, melyekből a kiindulási bázis szerkezetére véltek következtetést levonhatni - a legújabb keletű irodalomban is tévesen van feltüntetve.

Az acilező- és alkilező-szerek /elektrofil reagensek/ hatására keletkező származékok, pl. az "N-acetil-kotarnin" /XXXIIc/, "N-benzoil-kotarnin" /XXXIIb/, kotarnmetinmetiljodid" /VIa/ csak az aminoaldehyd-formából vezethetők le, függetlenül attól, hogy ténylegesen milyen szerkezetű a kiindulási bázis.

Egyes nukleofil reagensek /pl. hidrogénperoxid, alkoholok, merkaptánok, CN^- , SO_3H^- , Grignard-vegyületek/ hatására keletkező származékok viszont kizárólag a gyűrűs formában írhatók fel; ezeknél legfeljebb - az ujonnan létrejött C-O, C-S, sőt C-C kötések poláros volta folytán - a disszociálatlan és a disszociált forma /pl. pseudo-cianid és valódi cianid/ közötti egyensúlyról lehet szó.

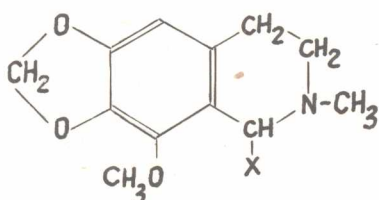
Más nukleofil reagensek /pl. aminovegyületek, karbaniont szolgáltató, pszeudosav-jellegű karbonil- és nitrogyületek/ hatására keletkező reakciótermékek gyűrű-lánc prototrop rendszereknek tekinthetők. Minthogy e származékok gyűrűs formájában is poláros többé-kevésbé az ujonnan létrejött C-N vagy C-C kötés /erről tanuskodik /31, 33, 36, 38, 39/ e vegyületek savval szembeni érzékenysége és a szubsztituensek könnyen végbemenő kölcsönös kicserélhetősége/, itt is számolni kell kisebb-nagyobb mértékű disszociációval is, va gysis Gadamernak a bázisok "hármass tautomeriá"-jára vonatkozó elképzelése e származékokra is kiterjeszthető; pl.:



XLIII

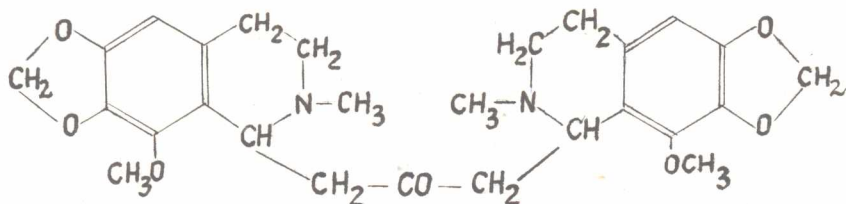
Ingold /279/ nem is tesz elvi különbséget a "pszeudobázisok" és azoknak nukleofil reagensek hatására keletkező származékai között; ez utóbbiakat a "pszeudosók" gyűjtőfogalom alá sorolja és keletkezésüket az aminokarbionok keletkezésével állítja párhuzamba: ha a IV.r. ammónium-kation hidroxil-ionnal egyesül, akkor "pszeudobázis", ha más nukleofil ionnal vagy molekulával, akkor "pszeudosó" keletkezik.

Vizsgálataink /31-33/ alapján bebizonyosodott, hogy e nukleofil reagensek hatására keletkező kotarnin-származékok: a "kotarninanil", a "kotarninoxim", a "kotarnin-fenilhidrazon", az "anhidro-kotarninkarbamid", a "hidrokotarninecetsav", az "anhidro-kotarninaceton", valamint a 2 mol kotarninból és 1 mol acetonból 2 mol víz lehasadása közben keletkező kondenzációs termék - ellentétben a legújabb irodalomban is /285, 309, 231, 73/ szereplő megállapításokkal - nem az aminoaldehidformából származtathatók le, hanem gyűrűs szerkezetűek /XLIIII, XLIVa-c, XLIVe-f, XLV/.



XLIV

- X = NHOH /a/
 NHNHC₆H₅ /b/
 NHCONH₂ /c/
 N/CO/2C₆H₄ /d/
 CH₂COOH /e/
 CH₂COCH₃ /f/

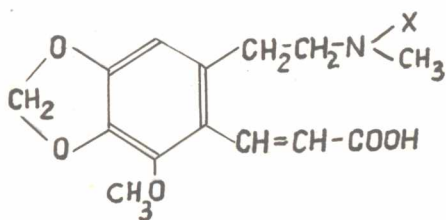


XLV

A nitrogén-vegyületekkel képezett kondenzációs termékek /XLIII, XLIVa-c/ benzoos oldatban felvett ultraibolya szinképéből /Varsányi felvétele/ hiányzik az aromás gyűrűhöz konjugált kettős kötésre jellemző sáv /31/; a "kotarnin-oxim" szinképét Dobbie, Lauder és Tinkler /147/ éteres és kloroformos oldatban azonosnak találta a hidrokotarninéval és a kotarnin-pseudocianidéval. Katalitikus hidrogénezéskor valamennyi vegyület - a csak gyűrűs szerkezettel feltüntethető "anhidro-kotarninftalimid" /XLIVd, 139/ analógiájára - könnyen hidrogenolízist szenved hidrokotarnin és anilin, ill. ammónia, fenilhidrazin, karbamid, ftalimid keletkezése közben; savak, vagy nátriumbiszulfid hatására szintén könnyen elbomlanak. E reakciók kétségtelenül a gyűrűs forma reakciói; az "N-benzoil-kotarnin-oxim", mely valóban oxim, azonos kísérleti körülmények között hidrogént nem fogyaszt /31/.

Gadamer /204/ a berberin aminoaldehid-formájának létezését azzal indokolta, hogy hidroxilaminnal oximet, p-aminodimetilanilinnal anilt ad. Megállapítottuk /34, 310/, hogy e vegyületek is - ugyanugy, mint a kotarnin megfelelő származékai - hidrogenolizist szenvednek katalitikus hidrogénezéskor, tehát szintén gyűrűs szerkezetűek /XXXVIb-c/. Hasonlóképpen viselkedik a szangvinarin anilinnal, ill. fenilhidrazinnal képezett kondenzációs terméke /XXXVb-c/ is /34, 35/.

A "hidrokotarninecetsav" /1, 356/ és a kotarnin acetonnal képezett kondenzációs termékeinek /349, 140, 356/ gyűrűs szerkezetét /XLIVe-f, XLV/ tisztán kémiai viselkedésük alapján is sikerült egyértelműen bizonyítanunk /32, 33/. E vegyületek katalitikus hidrogénezésnek alávetve, vagy nátriumamalgám hatására hidrogént nem vesznek fel, holott az "acetilhidrokotarninecetsav" /XLVIa/

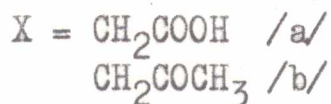
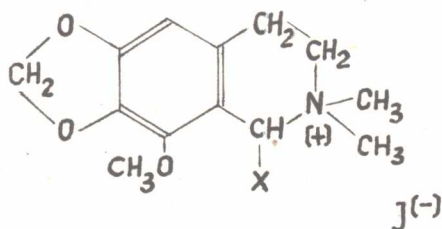


XLVI

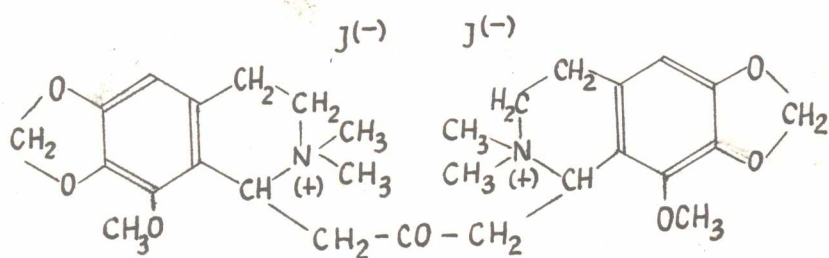
mindkét uton könnyen redukálható. Ha a "hidrokotarninecetsav" csak elenyésző koncentrációban is tar-

talmazná a nyiltláncu, olefinkötést tartalmazó XLVIb izomert, az felvenne hidrogént és az egyensúly folyamatos, újbóli helyreállása folytán végül is az egész anyagmenységnek a nyiltláncu telített származékká kellene átalakulnia. Mig XLVIa bróm hatására simán addíciós terméket ad, addig a XLIVe, XLIVf és XLV vegyületeknél az 5-ös helyzetben végbemenő szubsztitúció játszódik le. Az ultraibolya /Varsányi/ és az infravörös /Pliva/ spektroszkópiai vizsgálatok szintén a gyűrűs szerkezetet tanúsítják.

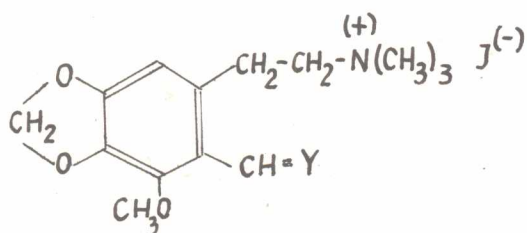
Metiljodid hatására mindhárom vegyületből sikerült az 1 mol metiljodid felvételével keletkező, gyűrűs jódmetilátokat /XLVIIa-b, XLVIII/ előállítanunk, melyek nátronlug jelenlétében főlős metiljodid hatására tovább metilezhetők a XLIXa, XLIXb és L nyiltláncu jódmetilátokká /Hofmann-féle kimerítő metilezés és termikus bomlás/. A "hidrokotarninecetsav" /XLIVf/ ecetsavanhidriddel melegítve a nyiltláncu N-acetilszármazékká /XLVIa/ alakult.



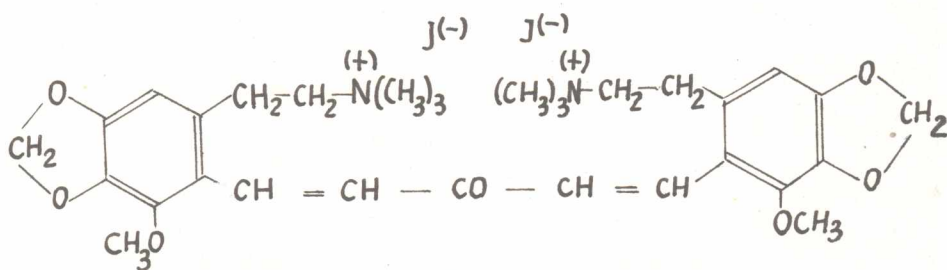
XLVII



XLVIII



XLIX

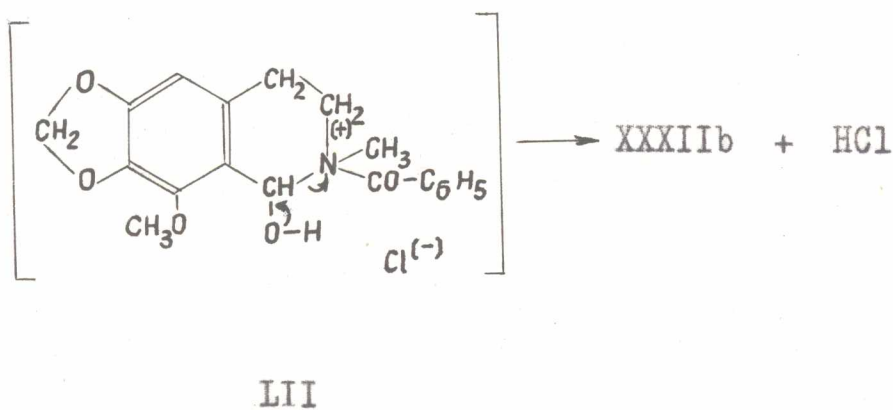
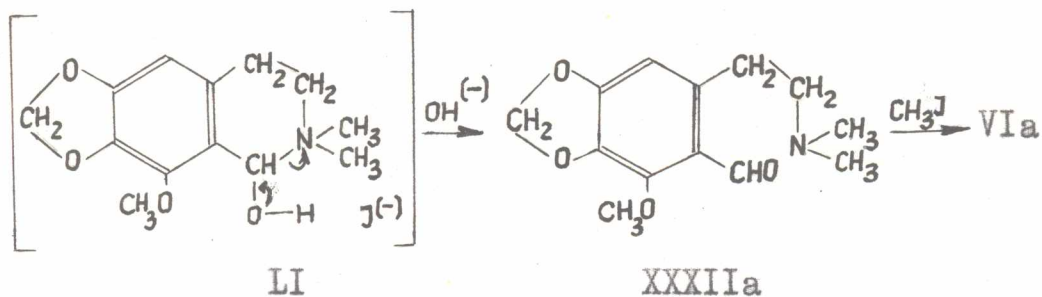


L

E gyűrűfelnnyilással járó nukleofil eliminációs reakcióknak magánál a kotarninnál és az analóg aminokarbinoloknál még könnyebben kell

végbemenniük, mint e származékoknál, hiszen az aminokarbinolok esetében nem szén-, hanem oxigén-atomról kell a hidrogént leszakítani.

A nyíltláncu származékok keletkezésének lehetősége a gyűrűs aminokarbinolból mindezek alapján nyilvánvaló; az elektrofil alkilező- és acilezőszerek a nukleofil nitrogénen támadnak és az elsődlegesen keletkező gyűrűs addíciós terméken, ill. átmeneti állapoton /LI, LII/ keresztül jön létre a nyíltláncu származék. Pl.:



A vitathatatlanul gyűrűs szerkezetű, vagy gyűrűs és nyitott formában egyaránt elképzelhető származékok keletkezése formailag akár az aminokarbinol-, akár az aminoaldehid-formából kiindulva végbemehet. Így pl. a kétségtelenül gyűrűs szerkezetű pszeudocianid /XXI/ elvben létrejöhet a XIV aminokarbinolból, ill. annak disszociált formájából /XIII/ anioncserével, vagy a XVII aminoaldehiddől hidrogéncianid-addíció és ezt követő, vizkilépéssel együttjáró gyűrűzáródás útján. Mint már említettük, a kotarnin, a hozzá szerkezetileg igen közelálló XXXIIa aminoaldehid, továbbá a m-nitrobenzaldehyd és hidrogéncianid között lejátszódó reakciók összehasonlító kinetikai vizsgálata /46/ alapján a kotarnin esetében az utóbbi lehetőség teljesen kizárható. Feltehetően az egyéb "pszeudosók" keletkezésénél, valamint ezeknek - részben az irodalomból ismert, részben először általunk észlelt - egymásba történő átalakulásainál szintén a gyűrűs forma vesz részt a reakcióban. Megerősíti e feltevésünket a XLIIb butiléter keletkezésének kinetikai vizsgálata /48/ a XLII aminoaldehiddől kiindulva; a reakció kinetikai és termodinamikai jellemzői minden kétséget kizáróan bizonyítják, hogy a reakció során az aminoaldehid először átrendeződik az izomer XLIIa aminokarbinollá és ez reagál a n-butanollal éterképződés közben.

Természetesen általános érvényű szkémát

nem lehet felállítani; egy és ugyanazon aminokarbinol reakciója egy és ugyanazon reagenssel a kísérleti körülményektől függően különböző mechanizmus szerint játszódhat le. Apoláros oldószerekben nyilvánvalóan a disszociálatlan aminokarbinol reagál / S_N2 mechanizmus/, poláros oldószerekben pedig a mezomer kation / S_N1 , ill. Ad_N mechanizmus/. Formailag mindeme reakciók az "aminometilezés" /266, 267/ körébe tartoznak, a reakciótermékek "Mannich-bázisok"-nak tekinthetők.

A kétféle /gyűrűs és nyíltláncu/ származék-sorozat keletkezése az aminokarbinolból tulajdonképpen magától értetődő. A karbinolos hidroxil-csoportot viselő szénatom elektrofil, a nitrogénatom és a hidroxil-csoport oxigénje nukleofil centrum. Nyilvánvaló, hogy nukleofil reagensek a karbinolos szénatomon, elektrofil-reagensek a nitrogénen, vagy a hidroxil-oxigénen támadnak. A nukleofil reagensek támadása gyűrűs származékokhoz, az elektrofil acilező- és alkilezőszerek támadása a nitrogénen - szükségszerűen nyíltláncu reakciótermékekhez vezet.

I r o d a l o m

- 1/ W.Ahlers: B. 38. 2873 /1905/.
- 2/ G.S.Ahluwalia, K.S.Narang, J.N.Ray: Soc. 1931.
2057
- 3/ G.S.Ahluwalia, B.O.Kochbar, J.N.Ray: J.indian
chem.Soc. 9. 215 /1932/; C. 1933. I. 62.
- 4/ G.S.Ahluwalia, K.N.Kaul, J.N.Ray: J.indian
chem.Soc. 10. 197 /1933/; C. 1934. I. 230.
- 5/ E.R.Alexander: Am.Soc. 69. 289 /1947/.
- 6/ Th.Anderson: A. 86. 187 /1853/.
- 7/ E.F.L.J.Anet, G.K.Hughes, E.Ritchie: Austral.J.
Sci.Res. A, 2. 616 /1949/.
- 8/ E.F.L.J.Anet, G.K.Hughes, E.Ritchie: Austral.J.
Sci.Res. A, 3. 336 /1949/.
- 9/ J.G.Aston: Am.Soc. 52. 4172 /1930/.
- 10/ J.G.Aston: Am.Soc. 52. 5254 /1930/.
- 11/ J.G.Aston: Am.Soc. 53. 1448 /1931/.
- 12/ J.G.Aston, Ch.W.Montgomery: Am.Soc. 53. 4298
/1931/.
- 13/ J.G.Aston, P.A.Lasselle: Am.Soc. 56. 426 /1934/.
- 14/ J.G.Aston, D.E.Ailman, C.H.Scheuermann, J.M.
Koch: Am.Soc. 56. 1163 /1934/.
- 15/ A.v.Baeyer, S.Oekonomides: B. 15. 2093 /1882/.
- 16/ A.v.Baeyer, S.Oekonomides: B. 16. 2193 /1883/.

- 17/ J.W.Baker: Tautomerism, 234 l. /London, 1934/.
- 18/ J.W.Baker in Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, 4.kiadás, 11. 425 /London, 1954/.
- 19/ J.W.Baker, M.L.Hemming: Soc. 1942. 191.
- 20/ E.Bandow: B. 30. 1745 /1897/.
- 21/ E.Bandow, R.Wolffenstein: B. 31. 1577 /1898/.
- 22/ J.Bartek, F.Santavy: Chem.Listy 47. 1617 /1953/;
C.A. 48. 3816 /1954/.
- 23/ P.Baumgarten, E.Dammann: B. 66. 1635 /1933/.
- 24/ P.Baumgarten: B. 69. 229 /1936/.
- 25/ P.Baumgarten: B. 69. 1938 /1936/.
- 26/ G.H.Beckett, C.R.A.Wright: Soc. 28. 573 /1875/.
- 27/ G.H.Beckett, C.R.A.Wright: Soc. 29. 164 /1876/.
- 28/ Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4.
kiadás, II.Erg.-Werk 27. 530, 543, 563, 614
/Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955/.
- 29/ Beke D., Harsányi K., M.Bárczai M., Pongor G.,
Szántay Cs.: vegyipari Kutatóintézetek Közle-
ményei 4. 28 /1954/. - A Debreceni Szerves Ké-
miai Konferencián elhangzott előadás.
- 30/ Beke D., M.Bárczai M.: M.Kém.Folyóirat 62. 159
/1956/; Acta Chim.Hung. 11. 295 /1957/; Zsurn.
obscs.him. 27. 1836 /1957/. - 1.sz. melléklet.
- 31/ Beke D., Harsányi K.: M.Kém.Folyóirat 62. 201
/1956/; Acta Chim.Hung. 11. 295 /1957/; Zsurn.
obscs.him. 27.2108 /1957/. - 2. sz. melléklet.
- 32/ Beke D., Harsányi K., Kőrösi J.: M.Kém.Folyóirat
62. 204 /1956/; Acta Chim.Hung. 11. 309 /1957/;
Zsurn.obscs.him. 27. 2760 /1957/. - 3.sz. melléklet.

- 33/ Beke D., Harsányi K.: M.Kém.Folyóirat 62. 298 /1956/; Acta Chim.Hung. 11. 349 /1957/; Zsurn. obscs.him. 27. 2767 /1957/. 4.sz. melléklet.
- 34/ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch. 1. 51 /1957/. 5.sz. melléklet.
- 35/ Beke D., B.Bárczai M., Tóke L.: M.Kém.Folyóirat 64. 125 /1958/. 6.sz. melléklet.
- 36/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat 63. 265 /1957/; Acta Chim.Hung. 13. 377 /1958/. - 8.sz. melléklet.
- 37/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat 64. 118 /1958/; Acta Chim.Hung. 16. 439 /1958/. 9.sz. melléklet.
- 38/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat 65. 37 /1959/; Acta Chim.Hung. 19. 259 /1959/. - 10.sz. melléklet.
- 39/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat 65. 78 /1959/; Acta Chim.Hung. 19. 267 /1959/. 11.sz. melléklet.
- 40/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat 65. 298 /1959/; Acta Chim.Hung. 20. 407 /1959/. - 12.sz. melléklet.
- 41/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Periodica Polytechnica Ch. 2. 223 /1958/.
- 42/ Beke D.: Acta Chim.Hung. 17. 463 /1958/. - 7.sz. melléklet.
- 43/ Beke D., Korbonits D., M.Kornis R.: M.Kém.Folyóirat 65. 369 /1959/; A. 626. 225 /1959/. - 13.sz. melléklet.
- 44/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: M.Kém.Folyóirat 65. 403 /1959/; Acta Chim.Hung. 21. 153 /1959/. - 14.sz. melléklet.

- 45/ Beke D., Szántay Cs., Tóke L.: M.Kém.Folyóirat 66. 66 /1960/; Periodica Polytechnica Ch. 3. 177 /1959/. - 15.sz. melléklet.
- 46/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: A. 636. 150 /1960/; M.Kém.Folyóirat, közlés alatt. - 16.sz. melléklet.
- 47/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Periodica Polytechnica Ch., közlés alatt; M.Kém.Folyóirat, közlés alatt. 17.sz. melléklet.
- 48/ Beke D., Szántay Cs.: A., közlés alatt; M. Kém.Folyóirat, közlés alatt. 18.sz. melléklet.
- 49/ Beke D., Eckhart E.: nem publikált kísérletek.
- 50/ Beke D., B.Bárczai M., Főcze L.: nem publikált kísérletek.
- 51/ Beke D., Szántay Cs.: nem publikált kísérletek.
- 52/ F.W.Bergstrom, S.H.Mc.Allister: Am.Soc. 52. 2845 /1930/.
- 53/ F.W.Bergstrom: Chem.Rev. 25. 77 /1944/.
- 54/ A.Bernthsen, F.Bender: B. 16. 1802 /1883/.
- 55/ A.Bernthsen: B. 17. 1947 /1884/.
- 56/ A.Bernthsen: A. 224. 1 /1884/.
- 57/ A.Bernthsen, W.Hess: B. 18. 29 /1885/.
- 58/ A.Bernthsen: B. 18. 1014 /1885/.
- 59/ A.Bernthsen: A. 230. 159 /1885/.
- 60/ A.Bernthsen, A.Osann: B. 19. 425 /1886/.
- 61/ A.Bernthsen: B. 25. 1746 /1892/.
- 62/ J.Blyth: A. 50. 36 /1844/.
- 63/ W.Bowman: B. 20. 2431 /1887/.
- 64/ W.Bradley, S.Jeffrey: Soc. 1954. 2770.

- 65/ C.K.Bradsher, J.H.Jones: Am.Soc. 81. 1938 /1959/.
- 65a/ E.A.Braude: Ann.Rep.Progr.Chem. 42. 105 /1945/.
- 66/ J.v.Braun: B. 49. 2624 /1916/.
- 67/ D.Bruns: Ar. 243. 61 /1905/.
- 68/ J.S.Buck, W.H.Perkin jr.: Soc. 125. 1675 /1924/.
- 69/ J.S.Buck, W.H.Perkin jr., T.S.Stevens: Soc. 127. 1462 /1925/.
- 70/ J.S.Buck: Am.Soc. 52. 4119 /1930/.
- 71/ A.Butlerow: A. 189. 44 /1877/.
- 72/ H.Bünzly, H.Decker: B. 37. 575 /1904/.
- 73/ N.Campbell in E.H.Rodd: Chemistry of the Carbon Compounds IV/A, 664 /Amsterdam, 1957/.
- 74/ S.N.Chakravarty, R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 1927. 2265, 2275.
- 75/ A.Claus, P.Himmelmann: B. 13. 2045 /1880/.
- 76/ A.Claus: B. 14. 146 /1881/.
- 77/ A.Claus: B. 15. 475 /1882/.
- 78/ A.Claus, Fr.Tosse: B. 16. 1277 /1883/.
- 79/ A.Claus, C.Richter: B. 17. 1590 /1884/.
- 80/ A.Claus: B. 18. 410 /1885/.
- 81/ A.Claus, E.Hüetlin: B. 18. 1576 /1885/.
- 82/ A.Claus: B. 18. 1305 /1885/.
- 83/ A.Claus, C.Nicolaysen: B. 18. 2706 /1885/.
- 84/ A.Claus, A.Edinger: J.pr. /2/ 38. 491 /1888/.
- 85/ A.Claus, H.Decker: J.pr. /2/ 39. 301 /1889/.

- 86/ A.Claus, H.Howitz: J.pr. /2/ 43. 505 /1891/.
- 87/ A.Claus, H.Howitz: J.pr. /2/ 45. 258 /1892/.
- 88/ A.Claus: A. 269. 232 /1892/.
- 89/ A.Claus: J.pr. /2/ 46. 106 /1892/.
- 90/ A.Claus, K.Hoffmann: J.pr. /2/ 47. 252 /1893/.
- 91/ A.Claus: J.pr. /2/ 49. 295 /1894/.
- 92/ A.Claus, E.Mohl: J.pr. /2/ 54. 1 /1896/.
- 93/ A.Claus, W.Frobenius: J.pr. /2/ 56. 181 /1897/.
- 94/ A.Claus, S.Schaller: J.pr. /2/ 56. 204 /1897/.
- 95/ A.Claus, O.Kassner: J.pr. /2/ 56. 321 /1897/.
- 96/ A.Claus, H.Howitz: J.Pr. /2/ 56. 438 /1897/.
- 97/ L.H.Cone: Am.Soc. 34. 1695 /1912/.
- 98/ L.H.Cone: Am.Soc. 36. 2101 /1914/.
- 99/ E.Coufalik, F.Santavy: Chem.Listy 47. 1609 /1953/; Collection Czechoslov.Chem.Comm. 19. 457 /1954/; C.A. 48. 3816 /1954/.
- 100/ A.E.Csicsibabin: Osznovnije nacsala organyicseszkoj himii, 6.kiadás II. 669 /Moszkva, 1958/.
- 101/ P.Csokán: Österr.Chem.Zeitung 45. 249 /1942/.
- 102/ P.Csokán: Fr. 124. 344 /1942/.
- 103/ H.Decker: B. 2 4. 690 /1891/.
- 104/ H.Decker: B. 24. 1984 /1891/.
- 105/ H.Decker: B. 25. 443 /1892/.
- 106/ H.Decker: B. 25. 3526 /1892/.
- 107/ H.Decker: J.pr. /2/ 45. 47 /1892/.

- 108/ H.Decker: J.pr. /2/ 45. 161 /1892/.
- 109/ H.Decker: J.pr. /2/ 47. 28 /1893/.
- 110/ H.Decker: J.pr. /2/ 47. 222 /1893/.
- 111/ H.Decker: B. 33. 1715 /1900/.
- 112/ H.Decker: B. 33. 2273 /1900/.
- 113/ H.Decker: J.pr. /2/ 64. 85 /1901/.
- 114/ H.Decker: B. 35. 2588 /1902/.
- 115/ H.Decker: B. 35. 2589 /1902/.
- 116/ H.Decker: B. 35. 3068 /1902/.
- 117/ H.Decker: B. 36. 261 /1903/.
- 118/ H.Decker, H.Engler: B. 36. 1169 /1903/.
- 119/ H.Decker: B. 36. 1205 /1903/.
- 120/ H.Decker: B. 36. 2568 /1903/.
- 121/ H.Decker; O.Klauser: B. 37. 520 /1904/.
- 122/ H.Decker, Th.Hock: B. 37. 1564 /1904/.
- 123/ H.Decker, K.Pschorr: B. 37. 3396 /1904/.
- 124/ H.Decker, O.Klauser, M.Girard: B. 37. 3809 /1904/.
- 125/ H.Decker: B. 38. 1144 /1905/.
- 126/ H.Decker: B. 38. 2493 /1905/.
- 127/ H.Decker, G.Dunant: B. 39. 2720 /1906/.
- 128/ H.Decker, G.Dunant: A. 358, 288 /1908/.
- 129/ H.Decker: A. 362. 305 /1908/.

- 130/ H.Decker, P.Remfry: J.pr. /2/ 79. 359 /1909/.
- 131/ H.Decker, A.Kaufmann: J.pr. /2/ 84. 219 /1911/.
- 132/ H.Decker, A.Kaufmann: J.pr. /2/ 84. 425 /1911/.
- 133/ H.Decker, P.Becker: B. 46. 969 /1913/.
- 134/ H.Decker, W.Kropp, H.Hoyer, P.Becker: A. 395. 299 /1913/.
- 135/ H.Decker: A. 395. 321 /1913/.
- 136/ H.Decker, P.Becker: A. 395. 328 /1913/.
- 137/ H.Decker, P.Becker: A. 395. 362 /1913/.
- 138/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 11. 835 /1934/; C 1935. I 3794.
- 139/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 12. 421 /1935/; C 1935. II 3919.
- 140/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 12. 430 /1935/; C 1935. II 3921.
- 141/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 12. 526 /1935/; C 1936. I 347.
- 142/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 12. 604 /1935/; C 1936. I 1426.
- 143/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 13. 281 /1936/; C 1937. I 3638.
- 144/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 13. 357 /1936/; C 1937. I 3639.
- 145/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 14. 91 /1937/; C 1937. II 2529.
- 146/ B.B.Dey, P.L.Kantam: J.indian chem.Soc. 14. 144 /1937/; C 1938. I 1360.
- 147/ J.J.Dobbie, A.Lauder, Ch.K.Tinkler: Soc. 83. 598 /1903/.

- 148/ J.J.Dobbie, A.Lauder, Ch.K.Tinkler: Soc. 85.
121 /1904/.
- 149/ J.J.Dobbie, Ch.K.Tinkler: Soc. 85. 1005 /1904/.
- 150/ J.J.Dobbie, Ch.K.Tinkler: Soc. 87. 269 /1905/.
- 151/ D.B.Dott: Pharm.J. /4/ 24. 78 /1907/; C 1907.
I 741.
- 152/ F.R.Duke: Ind.eng.Chem.Anal. 17. 196 /1945/.
- 153/ A.Edinger: J.pr. /2/ 41. 341 /1890/.
- 154/ P.Ehrlich, L.Benda: B. 46. 1931 /1913/.
- 155/ R.C.Elderfield: Heterocyclic Compounds, IV.
231-233, 261 /New York, 1952/.
- 156/ H.Euler: B. 39. 1607 /1906/.
- 157/ H.Euler: B. 39. 2265 /1906/.
- 158/ O.Fischer: A. 206. 83 /1881/.
- 159/ O.Fischer: B. 31. 609 /1898/.
- 160/ O.Fischer: B. 32. 1297 /1899/.
- 161/ O.Fischer, K.Demeler: B. 32. 1307 /1899/.
- 162/ O.Fischer: B. 33. 3356 /1900/.
- 163/ O.Fischer, K.Neundlinger: B. 46. 2544 /1913/.
- 164/ O.Fischer, M.Chur: J.pr. /2/ 93. 363 /1916/.
- 165/ N.I.Fischer, F.M.Hamer: Soc. 1934. 1905.
- 166/ R.Fosse: C.R. 137. 858 /1903/.
- 167/ R.Fosse, A.Robyn: C.r. 140. 1538 /1905/.
- 168/ R.Fosse, A.Robyn: C.R. 143. 239 /1906/.
- 169/ R.Fosse: C.r. 143. 749 /1906/.
- 170/ R.Fosse: C.R. 143. 914 /1906/.

- 171/ R.Fosse: Bl. 35. 1005 /1906/.
- 172/ R.Fosse: C.R. 145. 813 /1907/.
- 173/ R.P.Foulds, R.Robinson: Soc. 105. 1963 /1914/.
- 174/ Főcze L.: A 2-/ β -brómetil/-benzaldehyd reakciója elsőrendű aminosokkal és a kapott termékek vizsgálata. - Diplomamunka /Budapest, 1960./
- 175/ M.Freund, W.Will: B. 19. 2797 /1886/.
- 176/ M.Freund, W.Will: B. 20. 88 /1887/.
- 177/ M.Freund, W.Will: B. 20. 2400 /1887/.
- 178/ M.Freund: B. 22. 456 /1889/.
- 179/ M.Freund, S.Lachmann: B. 22. 2322 /1889/.
- 180/ M.Freund: B. 22. 456 /1889/.
- 181/ M.Freund, C.Dormeyer: B. 24. 2730 /1891/.
- 182/ M.Freund: A. 271. 311 /1892/.
- 183/ M.Freund, H.Preuss: B. 33. 380 /1900/.
- 184/ M.Freund, G.Wulf: B. 35. 1737 /1902/.
- 185/ M.Freund, P.Bamberg: B. 35. 1739 /1902/.
- 186/ M.Freund, F.Becker: B. 36. 1521 /1903/.
- 187/ M.Freund: B. 36. 4257 /1903/.
- 188/ M.Freund: B. 37. 3334 /1904/.
- 189/ M.Freund: B. 37. 4666 /1904/.
- 190/ M.Freund, H.Beck: B. 37. 4673 /1904/.
- 191/ M.Freund, H.H.Reitz: B. 39. 2219 /1906/.
- 192/ M.Freund, F.Mayer: B. 40. 2604 /1907/.

- 193/ M.Freund, P.Oppenheim: B. 42. 1084 /1909/.
- 194/ M.Freund, L.Richard: B. 42. 1101 /1909/.
- 195/ M.Freund, G.Bode: B. 42. 1746 /1909/.
- 196/ M.Freund, K.Lederer: B. 44. 2353 /1911/.
- 197/ M.Freund, K.Lederer: B. 44. 2356 /1911/.
- 198/ M.Freund, K.Fleischer: B. 45. 1171 /1912/.
- 199/ M.Freund, A.Daube: B. 45. 1183 /1912/.
- 200/ M.Freund, K.Fleischer: A. 397. 30 /1913/.
- 201/ M.Freund, K.Fleischer: Ann. 409. 188 /1915/.
- 202/ P.Fritsch: A. 286. 1 /1895/.
- 203/ J.Gadamer: Ar. 243. 12 /1905/.
- 204/ J.Gadamer: Ar. 243. 31 /1905/.
- 205/ J.Gadamer: Ar. 246. 89 /1908/.
- 206/ J.Gadamer: J.pr. /2/ 84. 817 /1911/.
- 207/ J.Gadamer, H.Dieterle, A.Stichel, M.Theissen,
K.Winterfeld: Ar. 262. 452 /1924/.
- 208/ J.Gadamer, M.Oberlin, A.Schoeler: Ar. 263. 81
/1925/.
- 209/ F.Galinovsky, A.Wagner, R.Weiser: M. 82. 551 /1951/.
- 210/ J.Gardent, V.Harley: C.r. 241. 754 /1955/.
- 211/ J.Gardent: A.ch. 10. 413 /1955/; C.A. 50.
10724 /1956/.
- 212/ J.Gardent: C.R. 242. 1334 /1956/.
- 213/ J.Gardent: Bl. 1957. 1260.
- 214/ A.Gassmann, H.Rupe: Helv. 22. 1241 /1939/.

- 215/ W.J.Gensler in R.C.Elderfield: Heterocyclic Compounds IV. 454-475 /New York, 1952/.
- 216/ W.J.Gensler, C.M.Samour: Am.Soc. 73. 5555 /1951/.
- 217/ W.J.Gensler, C.M.Samour: Am.Soc. 74. 2959 /1952/.
- 218/ W.J.Gensler, E.M.Healy, J.Onshuus, A.L. Bluhm: Am.Soc. 78. 1713 /1956/.
- 219/ E.v.Gerichten: A. 210. 79 /1881/.
- 220/ E.v.Gerichten: A. 212. 165 /1882/.
- 221/ E.v.Gerichten: B. 32. 2571 /1899/.
- 222/ H.Gilman: Organic Chemistry, 2. kiadás, 1212, 1220, /New York, 1950/.
- 223/ R.J.Goldacre, J.N.Phillips: Soc. 1949. 1724.
- 224/ G.Goldschmidt: M. 9. 327 /1888/.
- 225/ H.Goldschmidt, J.Holm: B. 21. 1016 /1888/.
- 226/ H.Goldschmidt, E.Molinari: B. 21. 2557 /1888/.
- 227/ H.Goldschmidt: B. 22. 3101 /1889/.
- 228/ H.Goldschmidt: B. 23. 253 /1890/.
- 229/ M.Gomberg, L.H.Cone: A. 370. 204 /1909/.
- 230/ C.Graebe, H.Caro: A. 158. 274 /1871/.
- 231/ V.Grignard, G.Dupont, R.Locquin: Traité de Chimie Organique, XX. 545, 546 /Paris, 1953/.
- 232/ N.E.Grigorjeva, A.A.Pecska: Zsurn.obscs.him. 28. 1677 /1958/.
- 233/ J.N.Gulland, C.J.Virden: Soc. 1929. 1791.

- 234/ Győrbiró K.: Periodica Polytechnica Ch. 3.
267 /1959/.
- 235/ Győrbiró K.: Periodica Polytechnica Ch. 4.
61 /1960/; M.Kém.Folyóirat 66. 408 /1960/.
- 236/ O.Haars: Ar. 243. 170 /1905/.
- 237/ E.E.Hamilton, R.Robinson: Soc. 109. 1029 /1916/.
- 238/ A.Hantzsch, O.W.Schultze: B. 29. 699 /1896/.
- 239/ A.Hantzsch, O.W.Schultze: B. 29. 2251 /1896/.
- 240/ A.Hantzsch: B. 32. 575 /1899/.
- 241/ A.Hantzsch, M.Kalb: B. 32. 3109 /1899/.
- 242/ A.Hantzsch, M.Kalb: B. 33. 2201 /1900/.
- 243/ A.Hantzsch: B. 33. 3685 /1900/.
- 244/ A.Hantzsch, A.Horn: B. 35. 878 /1902/.
- 245/ A.Hantzsch, A.Horn: B. 35. 883 /1902/.
- 246/ A.Hantzsch: B. 37. 1076 /1904/.
- 247/ A.Hantzsch: B. 37. 1084 /1904/.
- 248/ A.Hantzsch: B. 37. 3434 /1904/.
- 249/ A.Hantzsch: B. 39. 2098 /1906/.
- 250/ A.Hantzsch: B. 39. 2703 /1906/.
- 251/ A.Hantzsch: Z.phys.Ch. 56. 57 /1906/.
- 252/ A.Hantzsch: B. 42. 68 /1909/.
- 253/ A.Hantzsch, K.H.Meyer: B. 43. 336 /1910/.
- 254/ A.Hantzsch, O.K.Hofmann: B. 44. 1776 /1911/.
- 255/ A.Hantzsch: B. 44. 1783 /1911/.
- 256/ A.Hantzsch: B. 46. 682 /1913/.

- 257/ A.Hantzsch: B. 48. 1338 /1915/.
- 258/ A.Hantzsch: B. 49. 2169 /1919/.
- 259/ A.Hantzsch: B. 50. 1204 /1917/.
- 260/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr., J.Rankin: Soc. 125. 1686 /1924/.
- 261/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 127. 1434 /1925/.
- 262/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 127. 1444 /1925/.
- 263/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 127. 1448 /1925/.
- 264/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 127. 1453 /1925/.
- 265/ R.D.Haworth, W.H.Perkin jr.: Soc. 1926. 1769.
- 266/ H.Hellmann, G.Opitz: Ang.Ch. 68. 265 /1956/.
- 267/ H.Hellmann, G.Aichinger, H.P.Wiedemann: A. 626. 35 /1959/.
- 268/ T.A.Henry: The Plant Alkaloids, 4. kiadás, 163, 201, 277, 280, 331 /London, 1949/.
- 268a/ R.O.Herzog, A.Hillmer: B. 64. 1288 /1931/.
- 269/ J.Hine, M.Hine: Am.Soc. 74. 5266 /1952/.
- 270/ N.Ja.Hlopin, G.F.Rejhardt: Zsurn.obscs.him. 26. 2685 /1956/.
- 271/ N.Ja.Hlopin, G.F.Rejhardt: Zsurn.obscs. him. 28. 264 /1958/.
- 272/ A.W.Hofmann: B. 14. 1497 /1881/.
- 273/ E.Hope, R.Robinson: Soc. 99. 1153 /1911/.
- 274/ E.Hope, R.Robinson: Soc. 99. 2114 /1911/.

- 275/ E.Hope, R.Robinson: Soc. 103. 361 /1913/.
- 276/ E.Hope, R.Robinson: Soc. 105. 2085 /1914/.
- 277/ H.Hübner: A. 210. 360 /1881/.
- 278/ W.Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 8. kiadás, I. 265 /Leipzig, 1956/.
- 279/ C.K.Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 576-580 /London, 1953/.
- 280/ F.R.Japp, C.C.Graham: Soc. 39. 174 /1881/.
- 281/ D.Jerchel, L.Jakob: B. 91. 1266 /1958/.
- 282/ S.M.Jörgensen: J.pr. /2/ 2. 433 /1870/.
- 283/ M.I.Kabacsnyik, A.I.Zicer: Zsum.obscs.him. 7. 162 /1937/; C.A. 31. 4320 /1937/.
- 284/ M.I.Kabacsnyik: Problemi mehanizma organicsesz-kih reakcij, 126 l. /Kijev, 1954/.
- 285/ P.Karrer: Lehrbuch der organischen Chemie, 13. kiadás, 930 l. /Stuttgart, 1959/.
- 286/ A.Kaufmann, H.Decker: B. 39. 3648 /1906/.
- 287/ A.Kaufmann, H.Hüssy: B. 41. 1735 /1908/.
- 288/ A.Kaufmann, A.Albertini: B. 42. 1999 /1909/.
- 289/ A.Kaufmann, A.Albertini: B. 42. 3776 /1909/.
- 290/ A.Kaufmann, P.Strübin: B. 44. 680 /1911/.
- 291/ A.Kaufmann, P.Strübin: B. 44. 690 /1911/.
- 292/ A.Kaufmann, A.Albertini: B. 44. 2052 /1911/.
- 293/ A.Kaufmann, R.Widmer: B. 44. 2058 /1911/.
- 294/ A.Kaufmann, J.M.Plá y Janini: B. 44. 2670 /1911/.
- 295/ A.Kaufmann, E.Vonderwahl: B. 45. 1404 /1912/.

- 296/ A.Kaufmann, P.Dändliker: B. 46. 2928 /1913/.
- 297/ A.Kaufmann, P.Dändliker, H.Burkhardt: B. 46.
2929 /1913/.
- 298/ A.Kaufmann: B. 51. 116 /1918/.
- 299/ H.Kauffmann: Z.phys.Ch. 47. 618 /1904/.
- 300/ H.Kauffmann: B. 37. 2468 /1904/.
- 301/ K.N.Kaul, G.S.Ahluwalia: J.indian chem.Soc.
12. 610 /1930/; C.A. 30. 475 /1936/.
- 302/ F.Kehrmann: A. 372. 287 /1910/.
- 303/ F.Kehrmann, E.Havas: B. 46. 341 /1913/.
- 304/ F.Kehrmann: B. 48. 1931 /1915/.
- 305/ F.Kehrmann, K.Stahrfoss: B. 50. 24 /1917/.
- 306/ J.Kersten: B. 31. 2098 /1898/.
- 307/ Z.Kitasato: Acta Phytochim. 3. 246 /1927/;
C. 1927. II 1965.
- 308/ F.Klages: Lehrbuch der organischen Chemie, I.
549 /Berlin, 1952/.
- 309/ F.Klages: Lehrbuch der organischen Chemie, III.
558 /Berlin, 1958/.
- 310/ Knirsch Gy.: A berberin kondenzációs reakciói-
nak és kondenzációs termékeinek tanulmányozása.
Diplomamunka. /Budapest, 1956/.
- 311/ E.P.Kohler, J.F.Stone, R.C.Fuson: Am.Soc. 49.
3181 /1927/.
- 312/ E.P.Kohler, A.H.Blatt: Am.Soc. 50. 504 /1928/.
- 313/ E.P.Kohler, A.H.Blatt: Am.Soc. 50. 1217 /1928/.
- 314/ E.P.Kohler, N.K.Richtmyer: Am.Soc. 50. 3092
/1928/.

- 315/ H.Kondo, S.Ikawa: J.pharm.Soc.Japan 51.
702 /1931/; C.A. 26. 988 /1932/.
- 316/ W.König: J.pr. /2/ 69. 105 /1904/.
- 317/ W.König: J.pr. /2/ 70. 19 /1904/.
- 318/ W.König: J.pr. /2/ 83. 406 /1911/.
- 319/ W.König, O.Treichel: J.pr. /2/ 102. 66 /1921/.
- 320/ W.König: B. 56. 1543 /1923/.
- 321/ E.Koenigs, H.Greiner: B. 64. 1045 /1931/.
- 322/ A.Krakau: B. 13. 2310 /1880/.
- 323/ A.Krakau: B. 14. 599 /1881/.
- 324/ F.Kröhnke, K.Ellegast: A. 600. 176 /1956/.
- 325/ F.Kröhnke, K.Ellegast: A. 600. 198 /1956/.
- 326/ F.Kröhnke, I.Vogt: A. 600. 211 /1956/.
- 327/ F.Kröhnke, I.Vogt: A. 600. 228 /1956/.
- 328/ F.Kröhnke, H.L.Honig: B. 90. 2215 /1957/.
- 329/ F.Kröhnke, I.Vogt: B. 90. 2227 /1957/.
- 330/ F.Kröhnke: B. 90. 2236 /1957/.
- 331/ F.Kropf: B. 37. 2744 /1904/.
- 332/ F.Kuntze: Ar. 246. 94 /1908/.
- 333/ C.Laar: B. 18. 648 /1885/.
- 334/ C.Laar: B. 19. 730 /1886/.
- 335/ W.La Coste: B. 13. 915 /1880/.
- 336/ W.La Coste: B. 15. 186 /1882/.

- 337/ W.La Coste: B. 15. 809 /1882/.
- 337a/ Láng L.: nem publikált vizsgálatok.
- 338/ A.Lapworth: Soc. 83. 995 /1903/.
- 339/ A.Lapworth: Soc. 85. 1206 /1904/.
- 340/ A.Lapworth, R.H.F.Manske: Soc. 1928. 2523.
- 341/ K.Lehmstedt, H.Hundertmark: B. 64. 2386 /1931/.
- 342/ N.J.Leonard, G.W.Leubner: Am.Soc. 71. 3408 /1949/.
- 343/ N.J.Leonard, H.A.De Walt jr., G.W.Leubner:
Am.Soc. 72. 3325 /1951/.
- 344/ N.J.Leonard, R.L.Foster: Am.Soc. 74. 2110 /1952/.
- 345/ N.J.Leonard, R.L.Foster: Am.Soc. 74. 3671 /1952/.
- 346/ P.A.Lepape: C.r. 234. 1175 /1952/.
- 347/ H.Ley, A.Hantzsch: B. 39. 3149 /1906/.
- 348/ C.Liebermann: B. 29. 183 /1896/.
- 349/ C.Liebermann, F.Kropf: B. 37. 211 /1904/.
- 350/ C.Liebermann, A.Glawe: B. 37. 2738 /1904/.
- 351/ H.Lundén: Z.phys.Ch. 54. 532 /1906/.
- 352/ W.Madelung: A. 427. 35. /1922/.
- 353/ O.J.Magidson, I.E.Gorbowizki: B. 68. 656 /1936/.
- 354/ J.Malan, R.Robinson: Soc. 1927. 2653.
- 355/ R.H.F.Manske, H.L.Holmes: The Alkaloids, IV.
78, 170, 173, 254-260, /New York, 1954/.
- 356/ V.A.Maszlennyikova, G.V.Lazurjevskij: Dokladi
Akad. Nauk SzSzsZr 72. 305 /1950/.
- 357/ A.Matthiessen, G.C.Foster: Soc. 16. 342 /1863/.

- 358/ S.N.McGeoch, T.S.Stevens: Soc. 1934. 1465.
- 359/ Ch.M.McLeod, G.M.Robinson: Soc. 119. 1470 /1921/.
- 360/ J.Meisenheimer: B. 52. 1667 /1919/.
- 361/ H.S.Mosher in R.C.Elderfield: Heterocyclic Compounds I. 416 /New York, 1950/.
- 362/ M.Möller: A. 242. 303 /1887/.
- 363/ O.Mumm, G.Hingst: B. 56. 2301 /1923/.
- 364/ O.Mumm u. Mitarb.: A. 443. 272 /1925/.
- 365/ J.Müller: Helv. 31. 1111 /1948/.
- 366/ W.J.Müller: B. 43. 2609 /1910/.
- 367/ K.Neundlinger, M.Chur: J.pr. /2/⁸⁹ 466 /1914/.
- 368/ A.N.Nyeszmejanov, M.I.Kabacsnyik: Zsurn.obszs. him. 25. 41 /1955/; M.Kém.Folyóirat 62. 177, 212, 252, 281 /1956/.
- 369/ M.Oberlin: Ar. 265. 274 /1927/.
- 370/ A.P.Orjehov: Himija alkaloidov, 2. diadás, 283, 295, 381, 439, 441 /Moszkva, 1955/.
- 371/ E.Ostermayer: B. 18. 591 /1885/.
- 372/ W.H.Perkin jr.: Soc. 57. 992 /1890/.
- 373/ W.H.Perkin jr., R.Robinson: Soc. 99. 775 /1911/.
- 374/ W.H.Perkin jr., R.Robinson: Soc. 103, 1973 /1913/.
- 375/ W.H.Perkin jr.: Soc. 113. 492 /1918/.
- 375a/ M.Pestemer, D.Brück in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 4. kiadás, III/2, 673 /Stuttgart, 1955/.
- 376/ Péntek E.: Kísérletek a nitrogénen különböző helyettesítőket viselő 3,4-dihidroizokinolin-származékok előállítására. - Diplomamunka. /Budapest, 1960/.

- 377/ A.Pictet, E.Patry: B. 35. 2534 /1902/.
- 378/ A.Pictet, Tsan Quo Chou: B. 49. 370 /1916/.
- 379/ F.Pierce: Soc. 28. 585 /1875/.
- 380/ F.Pierce: Soc. 29. 170 /1876/.
- 381/ J.C.Porter, R.Robinson, M.Wyler: Soc. 1941. 620.
- 382/ N.A.Preobrazsenszkij, E.I.Genkin: Himija organyicseszkih lekarsztvennih vescsesztv, 266-268 /Moszkva-Leningrád, 1953/.
- 383/ F.L.Pyman: Soc. 95. 1266 /1909/.
- 384/ F.L.Pyman: Soc. 95. 1610 /1909/.
- 385/ F.L.Pyman: Soc. 95. 1738 /1909/.
- 386/ F.L.Pyman: Soc. 97. 264 /1910/.
- 387/ F.L.Pyman: Soc. 99. 1690 /1911/.
- 388/ F.L.Pyman, F.G.P.Remfry: Soc. 101. 1597, 1601 /1912/.
- 389/ P.Rabe: B. 40. 3280 /1907/.
- 390/ P.Rabe, A.McMillan: B. 43. 800 /1910/.
- 391/ P.Rabe, A.McMillan: A. 377. 223 /1910/.
- 392/ A.Reissert: B. 38. 1603 /1905/.
- 393/ A.Reissert: B. 38. 3415 /1905/.
- 394/ F.Reitzenstein: J.pr. /2/ 68. 251 /1903/.
- 395/ F.Reitzenstein, J.Rothschild: J.pr. /2/ 73. 257 /1906/.
- 396/ F.Reitzenstein, W.Breuning: J.pr. /2/ 83. 97 /1911/.
- 397/ C.Renz, M.Hoffmann: B. 37. 1962 /1904/.
- 398/ A.Rieche, E.Schmitz, P.Dietrich: B. 92. 2239 /1959/.

- 399/ G.M.Robinson, R.Robinson: Soc. 105. 1456 /1914/.
- 400/ G.M.Robinson, R.Robinson: Soc. 111. 958 /1917/.
- 401/ G.M.Robinson, R.Robinson: Soc. 123. 532 /1923/.
- 402/ R.Robinson: Soc. 109. 1038 /1916/.
- 403/ R.Robinson: Soc. 111. 876 /1917/.
- 404/ R.Robinson, J.Shinoda: Soc. 1926. 1987.
- 405/ R.Robinson: Soc. 1936. 1079.
- 406/ W.M.Redionow, A.M.Fedorowa: B. 59. 2949 /1926/.
- 407/ W.M.Redionow, M.G.Tschenzowa: Zsurn.obscs.him.
23. 1849 /1953/; C. 1954. 7193.
- 408/ W.Roser: A. 245. 311 /1888/.
- 409/ W.Roser: A. 247. 167 /1888/.
- 410/ W.Roser: A. 249. 156 /1888/.
- 411/ W.Roser: A. 249. 168 /1888/.
- 412/ W.Roser: A. 254. 334 /1889/.
- 413/ W.Roser: A. 254. 359 /1889/.
- 414/ W.Roser: A. 272. 221 /1893/.
- 415/ W.Roser: A. 282. 363 /1894/.
- 416/ W.Roser: A. 282. 373 /1894/.
- 417/ H.Rupe, R.Paltzer, K.Engel: Helv. 20. 209 /1937/.
- 418/ H.Rupe, W.Frey: Helv. 22. 673 /1939/.
- 419/ A.H.Salway: Soc. 97. 1208 /1910/.
- 420/ S.N.Sarkar: Investigations Relating to Epidemic
Dropsy. - D.Phil.Thesis 61. 1. /Oxford, 1948/.
- 421/ A.Schmid, H.Decker: B. 39. 933 /1906/.

- 422/ E.Schmidt, F.Wilhelm: Ar. 226. 347 /1888/.
- 423/ E.Schmitz: B. 91. 1133 /1958/.
- 424/ E.Schmitz: B. 91. 1488 /1958/.
- 425/ E.Schmitz: B. 91. 1495 /1958/.
- 426/ W.Schneider, K.Schroeter: B. 53. 1459 /1920/.
- 427/ W.Schneider, B.Müller: A. 615. 34 /1958/.
- 428/ W.Schneider, B.Müller: Ar. 291. 560 /1959/.
- 429/ W.Schneider, B.Müller: B. 93. 1579 /1960/.
- 430/ C.Schöpf, A.Hartmann, K.Koch: B. 69. 2766 /1936/.
- 431/ A.W.Schrecker, J.L.Hartwell: Am.Soc. 75.
5916 /1953/.
- 432/ J.Schwyser: Die Fabrikation pharmazeutischer
und chemisch-technischer Produkte, 370, 387
/Berlin, 1931/.
- 433/ E.V.Seshacharyulu, S.Dutt: Proc.Acad.Sci.Unit.
Prov. Agra and Oudh, 4. 159 /1934/; C. 1935. II
2372.
- 434/ N.V.Sidgwick: The Organic Chemistry of Nitro-
gen, 2. kiadás, 524, 549, 569 /Oxford, 1937/.
- 435/ B.Skinner: Soc. 1950. 823.
- 436/ L.F.Small, R.E.Lutz: The Chemistry of the Opium
Alkaloids, 49-59 /New York, 1932/.
- 437/ C.W.Smith, R.S.Rasmussen, S.A.Ballard: Am.Soc.
71. 1082 /1949/.
- 438/ E.Späth, N.Lang: B. 54. 3074 /1921/.
- 439/ E.Späth, E.Mosettig, O.Tröthandl: B. 56. 875
/1923/.
- 440/ E.Späth, E.Mosettig: A. 433. 138 /1923/.
- 441/ E.Späth, J.Gangl: M. 44. 103 /1923/.

- 442/ L.Spiegel: B. 32. 2834 /1899/.
- 443/ L.Spiegel: B. 34. 3021 /1901/.
- 444/ P.Steiner: Bl.Soc.chim.Biol. 6. 231 /1924/;
C. 1924. II 1559.
- 445/ T.D.Stewart, W.E.Bradley: Am.Soc. 54. 4172 /1932/.
- 446/ T.D.Stewart, B.J.Fontana: Am.Soc. 62. 3281 /1940/.
- 447/ C.Stoehr: J.pr. /2/ 47. 439 /1893/.
- 448/ A.Stransky: M. 9. 751 /1888/.
- 449/ W.J.Svirbely, J.F.Roth: Am.Soc. 75. 3106 /1953/.
- 450/ W.J.Svirbely, F.H.Brock: Am.Soc. 77. 5789 /1955/.
- 451/ Szabó M.: A 2-/³-N,N-Dimetilaminoetil/-benzal-
dehid előállítása és vizsgálata. - Diplomamunka.
/Budapest, 1959/.
- 452/ Szeghy L.: Vizsgálatok az 1-oxi-2-metil-1,2,3,4-
tetrahidroizokinolin kémiaja területén. -
Diplomamunka. /Budapest, 1960/.
- 453/ J.F.Thorpe, Ch.K.Ingold: Bl. /4/ 33. 1342 /1923/.
- 454/ Ch.Tinkler: Soc. 89. 856 /1906/.
- 455/ Ch.Tinkler: Soc. 95. 921 /1909/.
- 456/ Ch.Tinkler: Soc. 99. 1340 /1911/.
- 457/ Ch.Tinkler: Soc. 101. 1245 /1912/.
- 458/ Ch.Tinkler: Soc. 105. 995 /1914/.
- 459/ Heou-Feo Tseou, Chang-Tsing Yang: J.org.Ch. 4.
123 /1939/.
- 460/ N.F.Turicina, A.F.Vompe: Dokladi Akad. Nauk
SzSzsZK. 74. 509 /1950/.
- 461/ J.Ugi, C.Steinbrückner: Ang.Chem. 72. 267 /1960/.

- 462/ F.Ullmann: A. 327. 104 /1903/.
- 463/ F.Ullmann, P.Wenner: A. 327. 120 /1903/.
- 464/ F.Ullmann, R.Maag: B. 40. 2515 /1907/.
- 465/ A.F.Vompe: Dokladi Akad. Nauk SzSzSzR 60.
803 /1948/.
- 466/ A.F.Vompe, N.F.Turicina: Dokladi Akad. Nauk
SzSzSzR. 64. 341 /1949/.
- 467/ A.F.Vompe, N.F.Turicina, I.I.Levkojev: Dok-
ladi Akad. Nauk SzSzSzR. 114. 1017 /1957/.
- 468/ A.F.Vompe, N.F.Turicina: Dokladi Akad. Nauk
SzSzSzR 114. 1017 /1957/.
- 469/ A.F.Vompe, N.V.Monics, N.F.Turicina, L.V.
Ivanova: Dokladi Akad. Nauk SzSzSzR. 114.
1235 /1957/.
- 470/ A.F.Vompe, N.F.Turicina: Zsurn.obscslhim.27.
3282 /1957/.
- 471/ K.Wallenfels, H.Schüly: A. 621. 86 /1959/.
- 472/ K.Wallenfels, H.Schüly: A. 621. 106 /1959/.
- 473/ K.Wallenfels, M.Gellrich, H.Kubowitz: A. 621.
137 /1959/.
- 474/ K.Wallenfels, M.Gellrich: A. 621. 149 /1959/.
- 475/ K.Wallenfels, H.Dickman: A. 621. 166 /1959/.
- 476/ K.Wallenfels, H.Schüly: A. 621. 178 /1959/.
- 477/ K.Wallenfels, D.Hoffmann, H.Schüly: A. 621.
188 /1959/.
- 478/ K.Wallenfels, M.Gellrich: A. 621. 198 /1959/.
- 479/ K.Wallenfels, H.Schüly: A. 621. 215 /1959/.
- 480/ J.P.Wibaut, W.J.Holmes-Kamminga: Bl. 1958. 424.
- 481/ W.Wislicenus: Sammlung chemischer und che-
misch-technischer Vorträge 2. 187-256 /1897/.

- 482/ F.Wöhler: A. 50. 1 /1844/.
- 483/ G.Woker: Die Chemie der natürlichen Alkaloide, Lfg. 2. 575-582, 602 /Stuttgart, 1956/.
- 484/ J.B.Wright: Chem.Rev. 48. 397 /1951/.
- 485/ C.R.A.Wright: Soc. 32. 397 /1877/.
- 486/ W.Yates, R.L.Heider: Am.Soc. 74. 4153 /1952/.
- 487/ J.v.Zawidzki: B. 36. 3325 /1903/.
- 488/ J.v.Zawidzki: B. 37. 153 /1904/.
- 489/ J.v.Zawidzki: B. 37. 2298 /1904/.
- 490/ Th.Zincke: A. 330. 361 /1904/.
- 491/ Th.Zincke, G.Heuber, W.Möller: A. 333. 296 /1904/.
- 492/ Th.Zincke, W.Würker: A. 338. 107 /1905/.
- 493/ Th.Zincke: A. 339. 107 /1905/.
- 494/ Th.Zincke, W.Würker: A. 341. 365 /1905/.
- 495/ Th.Zincke, F.Schreyer: A. 353. 380 /1907/.
- 496/ Th.Zincke, G.Weisspfenning: J.Pr. /2/ 82. 1 /1910/.
- 497/ Th.Zincke, G.Weisspfenning: J.pr. /2/ 85. 207 /1912/.
- 498/ Th.Zincke, G.Weisspfenning: J.pr. /2/ 85. 211 /1912/.
- 499/ Th.Zincke: J.pr. /2/ 85. 217 /1912/.
- 500/ Th.Zincke, G.Weisspfenning: A. 396. 103 /1913/.
- 501/ Th.Zincke, G.Weisspfenning: A. 397. 255 /1913/.
- 502/ Th.Zincke, F.Krollpfeifer: A. 408. 285 /1915/.
- 503/ Th.Zincke, F.Krollpfeifer: A. 408. 314 /1915/.

1. sz. melléklet

Beke D., M. Bárczai M.: Kotarninszármazékok szer-
kezeti problémái I. A kotarnin reakciója nátrium-
bisulfittal és kénessavval. -

M.Kém.Folyóirat 62. 159 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 295 /1957/./
/Zsurn.obscs.him. 27. 1836 /1957/./

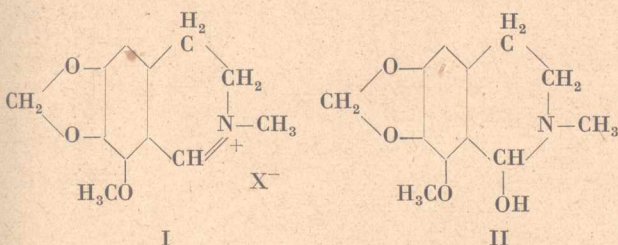
Kotarninszármazékok szerkezeti problémái I.

A kotarnin reakciója nátriumbiszulfittal és kénessavval

BEKE DÉNES és MARTOSNÉ BÁRCZAI MARIETTA

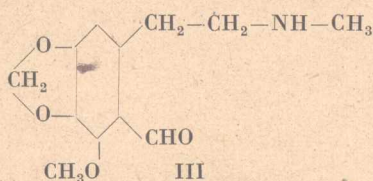
A narkotin oxidatív elbontásánál keletkező kotarnin vérzéscsillapító hatása folytán különböző sói alakjában gyógyszerként használatos; mint a IV. r. 3,4-dihidroizokolinolinium-vegyületek jellegzetes képviselője elméleti szempontból is érdekes és sokat tanulmányozott vegyület. Nagyszámú dolgozat foglalkozik a kotarnin és különböző származékai szerkezeti problémáival, mindezekig azonban e kérdéseket az irodalom nem tekinti véglegesen eldöntötteknek.

Maga a kotarnin savanyú oldatban IV. r. ammónium-ion (I) formájában van jelen, lúgos közegben azonban a nem-ionos, vízben nehezen oldható pszeudobázis vagy aminokarbinol (II) képződik:



Nempoláros oldószerekben is az aminokarbinol-forma van jelen; vizes oldatban, vagy egyéb poláros oldószerekben az aminokarbinol és a IV. r. ammóniumhidroxid egymással mobilis egyensúlyban van, mely növekvő hígítással az ammóniumbázis, hidroxil-ionok hozzáadására az aminokarbinol irányába tolódik el, amint ezt *Hantzsch és Kalb*¹ vezetőképességgel, *Dobbie, Lauder és Tinkler*², valamint *Skinner*³ ultraibolya elnyelési színeképek segítségével egyértelműen igazolták.

A kotarnin egyes kémiai átalakulásait egy harmadik szerkezettel, a nyitott aminoaldehyd-formával (III) magyarázták⁴:



Jóllehet e forma létezését spektroszkópiai úton kimutatni nem lehetett, elképzelhető, hogy az aminokarbinol- és az aminoaldehyd-forma tautomer egyensúlyban van egymással (gyűrű-lánc-tautomeria), melyben az aminokarbinol-forma az uralkodó, de különböző reagensok hatására az egyensúly az aminoaldehyd-forma irányába tolódhat el. Feltehető azonban az is, hogy a kotarnin csupán a gyűrűs formában létezik, (s a spektroszkópiai vizsgálatok alapján ez a valószínűbb), de bizonyos reagensok evvel a formával is képesek reagálni az aminoaldehyd-formából levezethető származékok keletkezése közben⁵.

A kotarnin különböző származékai is felírhatók gyűrűs vagy nyitott szerkezettel; egyeseket ezek közül mindmáig a kotarnin aminoaldehyd-formájából származtatnak le, mások esetében mindkét lehetőséget feltüntetnek anélkül, hogy állást foglalnának egyik vagy másik szerkezet mellett.

Vizsgálataink során tanulmányoztuk a kotarnin és különböző kotarninszármazékok olyan reakcióit, melyeknél a reakció lejárásából, illetve a reakciótermékek szerkezetéből a kotarnin aminoaldehyd-formájának létezésére lehetne bizonyítékot szerezni. Így egyebek között a nyers kotarnin tisztítására irányuló kísérleteinkkel kapcsolatban vizsgálat alá vettük a kotarnin nátriumbiszulfittal és kénessavval szembeni viselkedését, melyre vonatkozóan az irodalom semmiféle utalást nem tartalmaz. Ha a kotarnin képes a nyitóláncú, aminoaldehyd-forma szerint reagálni, akkor e reagensok hatására kristályos *addíciós termékek* keletkezése várható.

Amint erről az 1953. szeptemberében tartott Debreceni Szerves Kémiai Konferencián beszámoltunk,⁶ azt találtuk, hogy egyenértékű mennyiségű nátriumbiszulfit vizes oldatában a kotarnin narancsszínű oldat keletkezése közben feloldódik, majd néhány napi állás után vagy fölös, szilárd nátriumbiszulfit hozzáadására halványsárga, tűalakú kristályok válnak ki, melyek vízben csak hosszabb ideig tartó keverés vagy rázogatós után oldódnak ismét fel. Az elemzési adatok szerint az új vegyület egy molekula víz kilépése közben kelet-

¹ A. Hantzsch és M. Kalb : Ber., 32. 1899. 3109.

² J. J. Dobbie, A. Lauder és Ch. K. Tinkler : J. Chem. Soc., 83. 1903. 598 ; 85. 1904. 121.

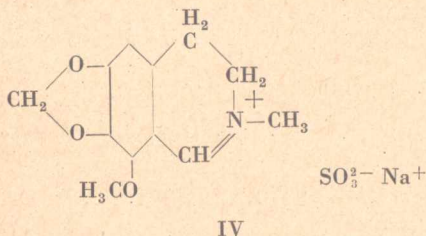
³ B. Skinner : J. Chem. Soc., 1950. 823.

⁴ W. Roser : Ann., 249. 1888. 156. ; 254. 1889. 334.

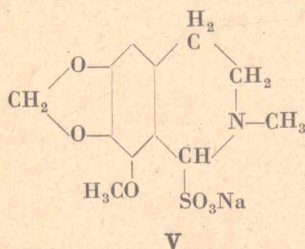
⁵ R. C. Elderfield : Heterocyclic Compounds IV. New York, 1952. 456. old.

⁶ Beke D., Harsányi K., Martos I.-né, Pongor G. és Szántay Cs. : Vegyipari Kutató Intézetek Közleményei, IV. 1954. 28.

kezett kotarninból és nátriumbiszulfidból, tehát nem addíció, hanem *kondenzációs termék*. Minthogy a kotarnin savanyú oldatban a IV.r. ammóniumion-formában reagál, a savanyú kémhatású nátriumbiszulfid hatására feltételezhetően először a IV.r. ammóniumsó (IV) képződik, mely vízben jól oldódik:



A lassú kristályosodás, valamint a kivált kristályoknak vízben lassan való oldódása a kotarnin IV.r. ammóniumformája és aminokarbinol-formája, vagy a kotarnincianid és az 1-ciánhidrokotarnin között lejátszódó izomer átalakulással analóg folyamatra engedett következtetni; a kivált kristályoknak a hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium (V) szerkezetet tulajdonítottuk:

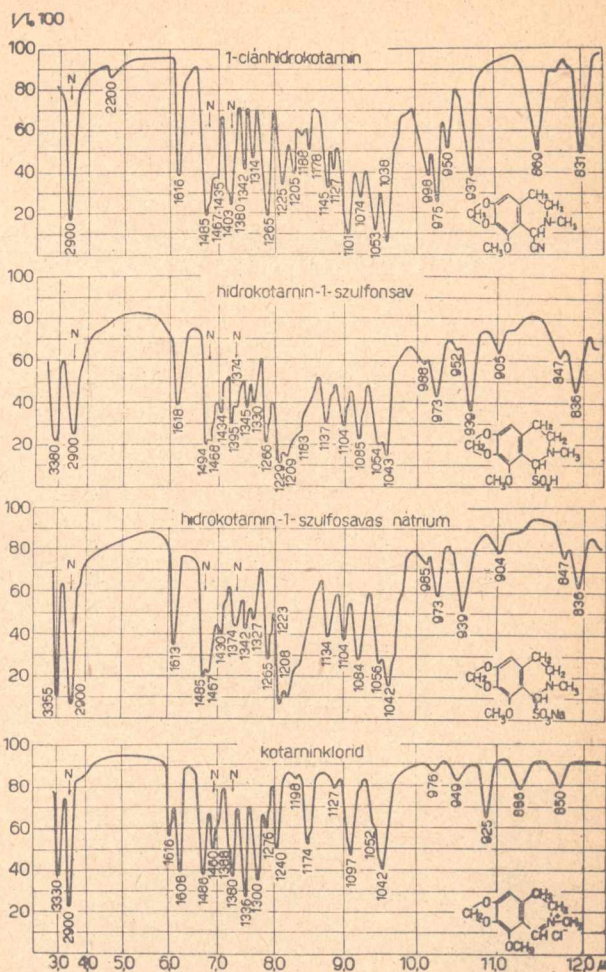


A feltételezett izomer átalakulást megkíséreltük vezetőképességmérés segítségével igazolni, azonban egyenértékű kotarninklorid és nátriumszulfitoldatot elegyítve, az elegy vezetőképessége állandó hőfokon, időben változást nem mutatott. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy oldatban az egyensúly teljesen a IV.r. ammóniumsó oldalára van eltolva.

A kotarnin vizes szuszpenziójába kéndioxidot vezetve, átmeneti oldódás után ugyancsak vízben nehezen oldódó, kristályos vegyületet, feltételezhetően a fenti nátriumsónak megfelelő, szabad hidrokotarnin-1-szulfonsavat sikerült előállítanunk.

Feltevéseinket a moszkvai Gyógyszerkémiai Kutatóintézetben végzett infravörös és a moszkvai Műtrágya- és Növényvédőszer Kutatóintézetben végzett ultraibolya spektroszkópiai vizsgálatok teljes mértékben alátámasztották. A nátriumbiszulfittal és kéndioxiddal kapott kristályos vegyületek vazelinolajban felvett infravörös spektruma messzemenően egyezik az 1-ciánhidrokotarnin színképével, és élesen elüt a kotarninkloridétól; kristályos vegyületeink tehát valóban 1-es helyzetben helyettesített hidrokotarninszármazékok.

Híg vizes oldatban (1,5 mg/100 ml) mind a négy vegyület ultraibolya színképe teljesen azonos típusú és megegyezik a Skinner³ által közölt D görbével, ami arra mutat, hogy ilyen nagy hígítás mellett valamennyi IV.r. dihidroizokoliniumsó formájában van jelen. Vegyületeink lassú oldódása



és oldatból való lassú kristályosodása tehát valóban a feltételezett izomer átrendeződéssel van egybekötve; keletkezésük viszont a kotarnin gyűrűs szerkezetével jól összeegyeztethető és feleslegessé teszi az aminoaldehid-forma feltételezését.

Mind a hidrokotarnin-1-szulfonsav, mind nátriumsója híg lúgok hatására kotarninra és alkálszulfitra bontható el. A narkotin oxidációjával nyert nyers kotarninnak e kitűnően kristályosodó, jól tisztítható vegyületekké való átalakítása, majd belőlük lúg hatására történő visszanyerése kényelmes és gazdaságos eljárást nyújt a nyers kotarnin tisztítására^{7, 8} ami az irodalomban található módszerek^{9, 10} szerint vagy nagy kotarninveszteséggel jár, vagy rendkívül körülményes és üzemi méretekben való kivitelezésre nem alkalmas. Mindkét vegyület a kotarnin hosszabb ideig való raktározására is alkalmas, mert oxidációra kevésbé érzé-

⁷ Zemlén G., Beke D. és Martos I.-né: 345. sz. szerzői tanúsítvány (1952).

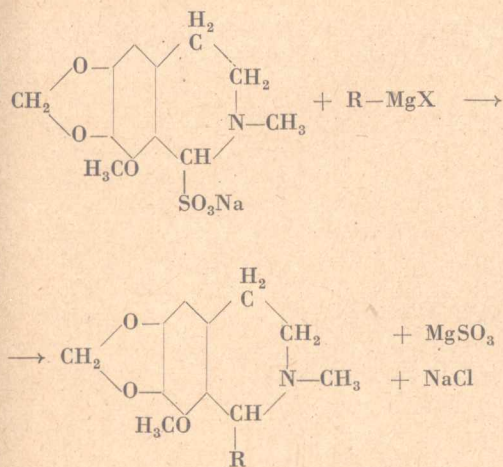
⁸ Zemlén G. és Beke D.: 413 sz. szerzői tanúsítvány (1953).

⁹ G. H. Beckett és C. R. A. Wright: J. Chem., Soc. 28. 1875. 575.

¹⁰ J. Schwyzer: Die Fabrikation pharmazeutischer und chemisch-technischer Produkte. Berlin, 1931. 370. old.; vö.: Berkengim: Himija i tehnologija sinteticeszkih lekarsztvennih szredstv. Moszkva, 1935. 377. o.

enyek, mint a szabad kotarnin, amely belőlük önnyszerrel bármikor visszanyerhető.

Mind a szabad szulfonsav, mind a nátriumsó Grignard-vegyületek hatására közel elméleti terheléssel 1-alkil, illetve 1-arylhidrokotarninszármazékokká alakítható:



Freund és Reitz^{11, 12} ilyen típusú vegyületeket kotarninból, kotarninkloridból vagy 1-ciánhidrokotarninból állított elő Grignard-vegyületek segítségével. Kotarninnal igen rossz termeléssel megy a reakció, mert a kotarnin csak igen kis mértékben oldódik éterben és nagyrésze változatlanul visszamarad, vagy más irányú átalakulást szenved. Kotarninkloriddal vagy 1-ciánhidrokotarninnal jobb eredmény érhető el, a kiindulási anyagok előállítása azonban külön műveletet jelent; az 1-ciánhidrokotarnin Grignard-vegyületekkel ciánhidrogén felzabardulása közben reagál, ezért meglehetősen kelméletlen is a vele való dolgozás. — Az 1-alkil- és 1-arylhidrokotarnin-származékok közbelső terméként szerepelhetnek gyógyászatilag hatásos izozinolinszármazékok szintézisének.

Kísérleti rész

Hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium (V)

11 g NaHSO₃ 20 ml vízben való oldatához 25 C°-on erőteljes keverés közben 2,37 g kotarnint adunk. A kotarnin nagy része narancsszínű oldat keletkezése közben átmenetileg feloldódik, de a fel nem oldódott rész is egész tömegében szemmel áthatóan más kristályformájú anyaggá alakul át. A kristálypépet forrásig hevítve, a kristályok feloldódnak, majd lehűléskor gyönyörű, sugaras kristálypamacsokban válnak ki. Leszívatas és kevés egész desztillált vízzel való kimosás után levegőn szárítva 2,9 g (az elméleti termelés 96%-a) halványsárga színű túalakú kristályokat kapunk.

$C_{12}H_{15}O_6NSNa$ Számított: N: 4,33%, S: 9,92%
323,18) Talált: N: 4,42%, S: 10,07%

Vezetőképesség-mérés

A méréseket Wheatstone-híddal kombinált 5 dekádós automatikus kompenzátorral végeztük. A használt vezetőképességi edény kapacitása $C = 0,36$.

0,01 mólos kotarninklorid-oldatot 0 C°-on 0,01 mólos Na₂SO₃-oldattal elegyítve, az oldat ellenállása:

0 perc múlva	498 Ohm
5 perc múlva	500 Ohm
10 perc múlva	501 Ohm
30 perc múlva	507 Ohm
60 perc múlva	503 Ohm
2 óra múlva	502 Ohm
3 óra múlva	503 Ohm
24 óra múlva	507 Ohm

Az ingadozások a mérési hibahatáron belül esnek.

Hidrokotarnin-1-szulfonsav

2,37 g kotarnint 10 ml vízben szuszpendálunk és keverés közben, gyors áramban SO₂-gázt vezetünk be. A kotarnin átmenetileg, sárga színű oldat keletkezése közben feloldódik, majd további SO₂-bevezetésre halványsárga kristályok kiválása indul meg. A kristályokat másnap leszívattjuk, jeges vízzel kimossuk és levegőn szárítjuk. A kapott termék 1 mól kristályvizet tartalmaz, melyet vákuumszáritóban, 50 C° körüli hőmérsékleten könnyen lead. Termelés: 2,65 g (az elméletinek 83%-a). — Jobb termelés (88%) érhető el, ha a kotarnint egyenértékű NaHSO₃ vizes oldatában feloldjuk és az így nyert oldatba vezetjük be a kéndioxidot.

$C_{12}H_{15}O_6NS \cdot H_2O$ (319,24)
Számított: C: 45,15%, H: 5,32%, S: 10,03%, H₂O: 5,63%
Talált: C: 45,13%, H: 5,31%, S: 10,16%, H₂O: 5,72%

Nyers kotarnin tisztítása

12 g NaHSO₃ 200 ml vízben való oldatában hidegen feloldunk 23,7 g (narkotin salétromsavas oxidációja útján nyert) nyers kotarnint. Az oldathoz erőteljes keverés közben 118 g szilárd NaHSO₃-ot adunk, mire a hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium kikristályosodik. Másnap a kivált kristályokat leszívattjuk és 480 ml vízben feloldjuk keverés és enyhe melegítés (30 C°-ig) közben. A lehűtött oldathoz 0 és 2 C° közötti hőmérsékleten 16 g vegytiszta NaOH 50 ml vízben való oldatát csepegtetjük, keverés és kapargatás közben. A levált porszerű csapadékot 2 órán át jég-szekrényben állni hagyjuk, leszívatas után kevés jeges, desztillált vízzel alaposan kimossuk és levegőn vagy vákuumszáritóban megszáritjuk. Termelés 21,5 g (az eredeti nyers kotarnin 91%-a) halvány krémszínű, 132 C°-on bomlás közben olvadó kotarninbázis. — Az eljárást 12 kg narkotin oxidációja révén nyert nyers kotarninnal elvégezve, a tiszta kotarnint a narkotinra számított 92%-os termeléssel sikerült megkapnunk.

¹¹ M. Freund: Ber., 36. 1903. 4257.

¹² M. Freund és H. H. Reitz: Ber., 39. 1906. 2219.

Az 1-es helyzetben helyettesített hidrokotarnin-származékok előállítása

a) 10,8 g etilbromidból és 2,5 g magnéziumból 80 ml absz. éterben készített Grignard-oldathoz keverés közben, apró részletekben 3,01 g finoman porított hidrokotarnin-1-szulfonsavat adtunk, majd a reakciókeveréket egy óra hosszat enyhe forrásban tartottuk. Lehűtés és ammóniumklorid-oldattal való megbontás után a vizes réteget éterrel ismételtén kiráztuk, majd az egyesített éteres oldatokat vízmentes CaCl_2 felett megszáritva, az étert ledesztilláltuk. A visszamaradt sárga olaj rövidesen kristályosan megszilárdult. Vizes alkoholból átkristályosítva 2,35 g (az elméleti termelés 94,5%-a) 59 C°-on olvadó 1-etilhidrokotarnint nyertünk, mely Freund és Reitz¹² előirata szerint készült anyaggal olvadáspont-depressziót nem adott.

A hidrokotarnin-1-szulfonsavat azonos körülmények között metilmagnéziumjodid, illetve izopropilmagnéziumjodid éteres oldatával reagáltatva az 1-metilhidrokotarnint 91%-os, az 1-izopropilhidrokotarnint 87%-os termeléssel sikerült megkapnunk. Minthogy a vegyületek szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak, jól kristályosodó jóddihidrogénsavas sójuk alakjában azonosítottuk őket, melyek a Freund és Reitz¹² által leírt termékekkel minden tekintetben azonosnak bizonyultak.

b) 10,4 g brómbenzolból, 2,5 g magnéziumból és 80 ml absz. éterből készült Grignard-oldatot 3,23 g hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátriummal reagáltatva, majd a reakciókeveréket az a) alatt leírt módon feldolgozva, 2,9 g (az elméleti termelés 97,5%-a) 97 C°-on olvadó 1-fenilhidrokotarnint nyertünk, mely a Freund és Reitz¹² által leírt módon készült termékkel olvadáspontdepressziót nem adott.

Köszönetet mondunk Zemplén Géza akadémikusnak munkánk iránt tanúsított állandó érdeklődéséért, Botta Ilona okl. vegyésznek az analitikai vizsgálatok elvégzéséért, Ju. N. Sejnker és L. I. Obolenszkaja kandidátusoknak az infravörös és ultraibolya színeképek elkészítéséért és értékeléséért, Krakoviczer Sándorné laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért, a Magyar Tudományos Akadémiának erkölcsi és anyagi, a Gyógyszeripari Kutatóintézetnek a kutatási megbízás formájában való anyagi támogatásáért, az

Alkaloida Vegyészeti Gyárnak Intézetünkkel kötött szocialista szerződése keretében a kísérletekhez szükséges nyersanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Kotarninból NaHSO_3 , illetve kénessav hatására a kitűnően kristályosodó, eddig ismeretlen hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátriumot és a megfelelő szabad savat sikerült előállítanunk. Az új vegyületek szerkezetét infravörös spektroszkópiai úton igazoltuk. Híg vizes oldatban — az ultraibolya színekép alapján — mindkét vegyület IV. r. dihidroizokinoliniumsó alakjában van jelen. Híg alkáliák hatására kotarninra és alkálszulfitra bomlanak el, ezért a nyers kotarnin tisztítására, valamint rak tározására kiválóan alkalmasak. Grignard-vegyületek hatására jó termeléssel 1-es helyzetben helyettesített hidrokotarninszármazékokká alakíthatók.

Strukturelle Probleme von Kotarninderivaten I. Die Reaktion des Kotarnins mit Natriumbisulfit bzw. schwefliger Säure. D. Beke und M. Martos-Bárczai

Verfasser haben aus Kotarnin durch Einwirkung von Natriumbisulfit bzw. schwefliger Säure das bisher unbekannte hydrokotarnin-1-sulfonsaure Natrium und die entsprechende freie Sulfonsäure hergestellt. Die Struktur der neuen Verbindungen wurde mittels Infrarot-Spektroskopie bewiesen. In verdünnter wässriger Lösung sind beide Substanzen — auf Grund ihrer UV-Spektren — in Form von quaternären Dihydroisochinoliniumsalzen vorhanden. Bei der Einwirkung von verdünnten Alkalien werden sie unter Bildung von Kotarnin und Alkalisulfiten zersetzt und sind deshalb zur Reinigung und zum Aufbewahren des Rohkotarnins ausgezeichnet geeignet. Unter Einwirkung von Grignard-Verbindungen liefern sie mit vorzüglicher Ausbeute in Stellung 1 substituierte Hydrokotarninderivate.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1955. IX. 10.

2. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K.: Kotarninszármazékok szer-
kezeti problémái II. A kotarnin nitrogénvegyü-
letekkel képezett kondenzációs termékeinek
szerkezete. -

M.Kém.Folyóirat 62. 201 /1956/
/Acta Chim.Hung. II. 303 /1957//.
/Zsurn.obscs.him. 27. 2108 /1957//.

Kotarninszármazékok szerkezeti problémái II.

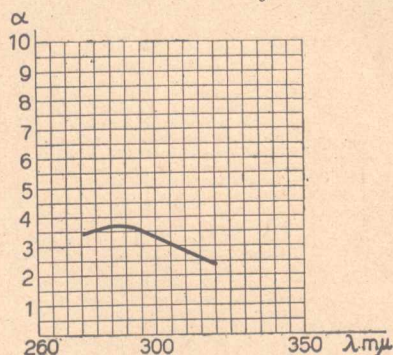
A kotarnin nitrogénvegyületekkel képezett kondenzációs termékeinek szerkezete

BEKE DÉNES és HARSÁNYI KÁLMÁN

Számos nitrogénvegyülettel, melyek aldehidekkel vízkilépés közben reagálnak, a kotarnin is kondenzációs termékeket ad: aromás aminokkal „anilok”-at,^{1,2} hidroxilaminnal „oxim”-ot,³ savamidokkal „anhidrokotarninvegyületek”-et,^{2,4} fenilhidrazinnal az első ízben általunk előállított fenilhidrazinszármazékot. E reakciókat általában a kotarnin aminoaldehid-formája létezésének bizonyítékaként fogadják el, és a keletkezett termékeket a 2- β -N-metilaminoetil-benzaldehid származékainak tekintik, jóllehet Dobbie, Lauder, és Tinkler⁵ a „kotarnin-oxim” ultraibolya színeképét éterben és kloroformban a hidrokotarninéval és az l-ciánhidrokotarninéval azonosnak találták. Gensler⁶ megemlíti a gyűrű-lánc-tautomeria lehetőségét, de nem foglal állást a szerkezet kérdésében.

Vizsgálataink során a „kotarnin-anil”-t katalitikus hidrogénezésnek alávetve, a vegyület igen nagy sebességgel vett fel 1 mól hidrogént, azonban a nyíltláncú forma (I) alapján várható helyettesített fenilbenzilamin (II) helyett közel elméleti termeléssel hidrokotarnint (III) és anilint nyertünk. Hasonló körülmények között a „kotarnin-oxim,” a fenilhidrazinszármazék, az „anhidrokotarninkarbamid” és a kétségtelenül gyűrűs szerkezetű l-ftalimidohidrokotarnin szintén hidrogenolízist szenvedett és hidrokotarnin mellett

ammóniát, fenilhidrazint, karbamidot, illetve ftalimidet szolgáltatott. E vegyületek nátriumbiszulfít hatására is igen könnyen elbomlanak, ekkor azonban hidrokotarnin helyett hidrokotarnin-l-szulfonsavas nátrium⁷ keletkezik jó termeléssel.



1. ábra

l-Anilino-hidrokotarnin ultraibolya spektruma benzolban

Dey és Kantam² is megemlíti, hogy a „kotarnin-anil” és a „kotarnin-toluidilek” sokkal kevésbé állandó vegyületek, mint az N-acilkotarninok megfelelő származékai. Ennek okát az előbbieken „jelenlevő” mozgékony imino-hidrogénatomra vezetik vissza; ha ezt acilezés vagy IV. r. sóképzés útján eltávolítjuk a molekulából, akkor — mint írják — a vegyületek bázisosságának csökkenése folytán az aldehidesoport aktiválódik és stabilis származékokat képez.

A fentebb felsorolt kotarninszármazékok hidrogenolízise és nátriumbiszulfít hatására történő

¹ M. Freund és F. Becker : Ber., 36. 1903. 1527.

² B. B. Dey és P. L. Kantam : J. Indian chem. Soc., 12. 1935. 421.

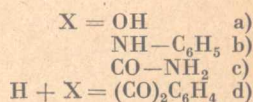
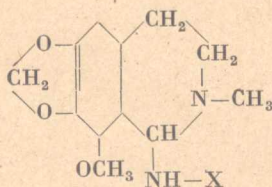
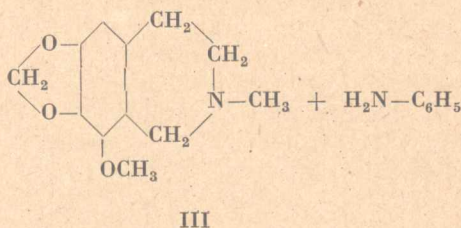
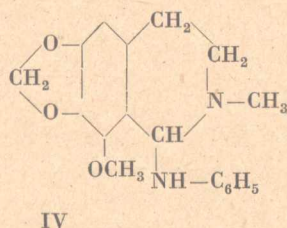
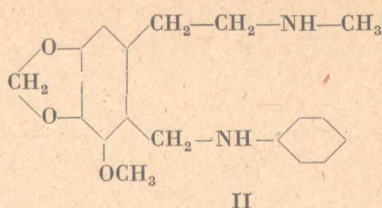
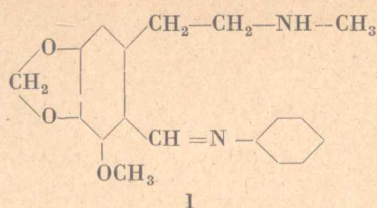
³ W. Roser : Ann., 254. 1889. 337.

⁴ E. Hope és R. Robinson : J. chem. Soc., 99. 1911. 2114.

⁵ J. J. Dobbie, A. Lauder és Ch. K. Tinkler : J. Chem. Soc., 83. 1903. 598.

⁶ W. J. Gensler : R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds IV. 1952. 462. old.

⁷ Beke D. és Martosné Bárczai M. : Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 159.



elbomlása legegyszerűbben a vegyületek gyűrűs szerkezetével [IV, V a)–d)] magyarázható, amit egyébként ultraibolya spektroszkópiai vizsgálattal is sikerült igazolnunk; a vegyületek benzolos oldatának ultraibolya színe nem mutatja az aromás gyűrűhöz konjugált helyzetben levő kettős kötésre jellemző elnyelési maximumot.

Az „oxim” gyűrűs szerkezete mellett szól az is, hogy az irodalomban leírt³ monohidrokloridon kívül dihidrokloridot is képez, és hogy hidrogénezése — az „anil”-éhoz hasonlóan — igen gyorsan játszódik le; az N-benzoilkotarnin-oxim,² mely kétségtelenül nyíltláncú vegyület és valóban oxim, azonos körülmények között nem volt hidrogénezhető.

A kotarnin e kondenzációs termékei tehát valamennyien 1-es helyzetben helyettesített hidrokotarninszármazékok. Ennek megfelelően a vegyületek elnevezése is helyesbítendő 1-anilino-hidrokotarninra, β -1-hidrokotarnil-hidroxilaminra, α -(1-hidrokotarnil)- β -fenilhidrazinra, illetve 1-ureido-hidrokotarninra. A vegyületek labilitása geminális diamin-szerkezetük folytán magától értetődő; keletkezésük a kotarnin gyűrűs szerkezetével jól összeegyeztethető, és nem teszi szükségessé az aminoaldehyd-forma feltételezését. Az acilezés vagy IV. r. sóképzés tehát nem „aktiválja”, hanem kialakítja az aldehidsoportot.

Kísérleti rész

1-Anilino-hidrokotarnin („kotarnin-anil”, IV)

23,7 g (0,1 mól) kotarnint porcelán mozsárban 9,3 g (0,1 mól) anilinnal és 30 ml vízzel dörzsölünk el; néhány pernyi kevergetés után kenőcsös anyag keletkezik, mely állás közben fokozatosan megszilárdul. Négy órai állás után leszívjuk, vízzel kimossuk és vákuumszáritóban megszárit-

juk. Termelés: 29,7 g (az elméleti termelés 95%-a) 114–116 C°-nál olvadó nyers termék; könnyű benzinből átkristályosítva 124 C°-on olvadó, halvány krémszínű anyag nyerhető.

9,36 g (0,03 mól) 1-anilino-hidrokotarnint 70 ml etilacetátban oldva 0,7 g, kb. 10%-os palládiumos csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezésnek vetettünk alá. A hidrogénfelvétel rendkívül gyors; az anyag a számított mennyiségű hidrogén 90%-át 15 perc alatt felveszi. A katalizátor leszűrése és az oldószer ledesztillálása után 9,8 g sárgásbarna olaj marad vissza, mely 2,5 mm nyomáson desztillálva két frakcióra különíthető el. A 47–51 C°-on átmenő, 2,05 g-ot kitevő párlat anilinnak bizonyult normális forráspontja (183 C°), acetilszármazéka (op. 113 C°) és fenilmustárolajjal képzett tiokarbamid-származéka (op. 152–153 C°) alapján. A 2,5 mm nyomáson 154–156 C°-on forró frakció (5,35 g) lehűlésekor megszilárdult; olvadáspontja (51–52 C°), pikrátja (op. 175–177 C°), valamint sósavas sójának elemzési adatai kétséget kizáróan igazolják a hidrokotarninnal való azonosságát.

Analízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (257,47)

Számított: C: 55,92%, H: 6,26%, N: 5,43%

Talált: C: 55,89%, H: 6,06%, N: 5,62%

1,56 g (0,005 mól) 1-anilino-hidrokotarnint 0,52 g (0,005 mól) NaHSO_3 10 ml vízben való oldatában feloldunk; anilinszagú olaj leválása észlelhető. További 0,52 g NaHSO_3 -ot adva az oldathoz, felforraljuk és szénrel derítjük. Az 50 C°-ra lehűlt oldathoz 5 g NaHSO_3 -ot hozzáadva, csakhamar zavarosodás észlelhető, majd hirtelen nagymennyiségű kristályos anyag válik ki. Másnap leszívva, kevés alkohollal kimosva és megszáritva 1,47 g (az elméleti mennyiség 91%-a) hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátriumot nyertünk.

β -1-Hidrokokotarnilhidroxilamin („kotarnin-oxim”, V a)

16,8 g (0,20 mól) NaHCO_3 40 ml vízben való oldatához 10,5 g (0,15 mól) sósavas hidroxilamint adunk; a CO_2 -fejlődés megszűnte után a leszűrt oldatot 50 ml alkohollal elegyítjük, majd 23,7 g (0,10 mól) kotarnint hozzáadva félórát vízfürdőn forraljuk. Rövidesen sárga, tömör szemcséjű kristályok kiválása indul meg, melyeket jéggel való lehűtés után leszívunk. Termelés: 19,2 g (az elméleti mennyiség 76,5%-a) 157 C°-on olvadó β -1-hidrokokotarnil-hidroxilamin.

5,04 (0,02 mól) anyagot 150 ml tetrahydrofuránban oldva 0,5 g kb. 10%-os Pd-csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; másfél óra alatt a hidrogénfelvétel 0,039 mól. Az erősen ammóniaszagú oldatból a katalizátor leszűrése után az oldószert ledesztillálva, 5,48 g halvány piros színű, sűrűn folyó olaj marad vissza; 0,5 mm nyomáson desztillálva 127–131 C°-nál 4,3 g anyag desztillál át, mely állás közben csaknem teljes egészében megszilárdul. Sósavas sójának és pikrátjának olvadáspontja alapján hidrokotarninnak bizonyult. Termelés: 97%.

1,27 g (0,005 mól) β -1-hidrokokotarnilhidroxilamin 12 ml vízben való szuszpenziójához rázogatós közben 0,52 g (0,005 mól) NaHSO_3 -ot adunk, mire teljesen tiszta oldat keletkezik. További 3,5 g NaHSO_3 hozzáadása és feloldódása után az oldatot gyorsan leszűrjük a szennyezések eltávolítása céljából. A szüredékből állás közben 1,57 g (az elméleti mennyiség 97%-a) hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium vált ki.

 β -1-Hidrokokotarnilhidroxilamin-dihidroklorid

2,52 g (0,01 mól) β -1-hidrokokotarnilhidroxilamint 10 ml absz. alkoholban és 5 g 30%-os absz. alkoholos sósavval oldódásig melegítünk. A szennyezések leszűrése után az oldószert felét ledesztilláljuk; lehűléskor 2,04 g (az elméleti mennyiség 77,5%-a) 96–100 C°-on olvadó, tűs kristályokból álló anyag válik ki, mely etilalkohol és etilacetát elegyéből vagy butilalkoholból jól átkristályosítható.

Analízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (325,07)

Számított: N: 8,62%, Cl: 21,82%

Talált: N: 8,57%, Cl: 21,65%

 α -(1-Hidrokokotarnil)- β -fenilhidrazin (V b)

45 ml vízben enyhe melegítés közben 4,5 g (0,031 mól) sósavas fenilhidrazint és 4,8 g (0,035 mól) kristályos nátriumacetátot oldottunk fel. Kihűlés után az oldathoz 7,11 g (0,030 mól) kotarnint adtunk, mely néhány pillanat alatt feloldódott, majd 10%-os nátriumhidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá fenolfatelin-alkálikus kémhatásig. Ragacsos, kenőcsös anyag válik ki, mely éterrel eldörzsölve megszilárdul. A nyers termék súlya 9,34 g (az elméleti mennyiség 95%-a). Legcélsebb azonnal felhasználni, mert állás közben bomlik. A 40–100 C° között forró könnyű benzinnel átkristályosított termék 80–82 C°-nál olvad.

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3$ (327,19)

Számított: N: 12,84%

Talált: N: 13,12%

5,9 g (0,018 mól) nyers, frissen készített α -(1-hidrokokotarnil)- β -fenilhidrazint 45 ml etilacetátban oldva Pd-csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; a hidrogénfelvétel 2 óra alatt befejeződik. A felvett hidrogén mennyisége 0,0172 mól. A katalizátor leszűrése és az oldószert ledesztillálása után visszamaradó, 5,28 g-ot kitevő terméket vákuumdesztillációnak vetjük alá; 2,1 mm nyomáson 120 C°-ig, 1,3 g-nyi előpárlat desztillál át, mely vizes ecetsavas oldatban benzaldehyddel reagáltatva 1,60 g kristályos terméket adott; ez utóbbi etilalkoholból átkristályosítva 154–155 C°-on olvadt és benzaldehydfenilhidrazonnal olvadáspont-depressziót nem adott. A 2,1 mm nyomáson 147–150 C° között átdesztilláló, 2,48 g-ot kitevő szintelen olajat sósavas sója és pikrátja alakjában mint hidrokotarnint azonosítottuk.

1-Ureido-hidrokokotarnin („anhidrokokotarninkarbamid”, V c)

2,79 g (0,01 mól) Dey és Kantam szerint előállított 1-ureidohidrokokotarnint 30 ml butilalkoholban 0,2 g Pd-csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A hidrogénfelvétel előrehaladtával az eredetileg szuszpendált anyag fokozatosan feloldódott. A hidrogénezés 2 óra alatt befejeződött; a felvett hidrogén mennyisége 0,096 mól. A katalizátor leszűrése és az oldószert vákuumban való ledesztillálása után visszamaradó anyagot (2,21 g) 10 ml vízzel, majd 2×10 ml éterrel vonjuk ki. Az éteres oldatból, szárítás után sósavas absz. alkohol hozzáadására 2,09 g sósavas hidrokotarnin nyerhető. A vizes oldatot besűrítve, 1 g oxálsav 10 ml vízben való oldatát hozzáadva, 171 C°-on olvadó kristályok válnak ki, melyek karbamid-oxaláttal olvadáspont-depressziót nem adnak.

1,40 g (0,005 mól) 1-ureidohidrokokotarnint 22 ml vízben szuszpendálunk és 8 g NaHSO_3 hozzáadása után 40–50 C°-ra melegítve feloldjuk. A szennyezésektől megszárt oldat lehűlésekor 1,58 g hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium kristályosodik ki.

1-Ftalimidohidrokokotarnin (V d)

1,50 g (0,01 mól) fталimid 30 ml etanolban való 40 C°-os oldatához 2,37 g (0,01 mól) kotarnint adagolunk. Tiszta oldat keletkezik, majd egy idő múlva bőséges kristályosodás indul meg. Termelés: 1,77 g (az elméleti mennyiség 48,5%-a), 127 C°-on olvadó 1-ftalimidohidrokokotarnin.

1,83 g (0,005 mól) 1-ftalimidohidrokokotarnint 30 ml tetrahydrofuránban Pd-csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A hidrogénezés 20 perc alatt befejeződött; a felvett hidrogén mennyisége 0,005 mól. A katalizátor leszűrése és az oldószert ledesztillálása után visszamaradó 1,77 g-nyi anyagot 10 ml etanolban oldjuk; jéggel lehűtve 5,23 g 231–233 C°-nál olvadó kristályos anyag válik ki, mely fталimiddal olvadáspont-depressziót nem ad. A szüredékből absz. alkoholos sósav hozzáadására 0,99 g sósavas hidrokotarnin válik ki.

Köszönetet mondunk Zemplén Géza akadémikusnak munkánk iránt tanúsított állandó érdeklődésért, Batta Ilona okl. vegyésznek az analitikai

vizsgálatok elvégzéséért, *Varsányi György* kandidátusnak az ultraibolya színek elkészítéséért és értékeléséért, *Vadász György* laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségével, a Magyar Tudományos Akadémiának és a Gyógyszeripari Kutatóintézetnek az anyagi támogatásáért, az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak Intézetünkkel kötött szocialista szerződése keretében a kísérletekhez szükséges nyersanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a kotarnin különböző nitrogénvegyületekkel képezett kondenzációs termékei, melyeket általában a 2- β -metil-aminoetil-benzaldehid származékainak tekintenek, katalitikus hidrogénezéskor hidrogenolízist szenvednek hidrokotarnin és a megfelelő nitrogénvegyület keletkezése közben. Nátriumbiszulfid hatására szintén igen könnyen elbomlanak hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátriumra és a megfelelő nitrogénvegyületre. E reakciók legegyszerűbben a vegyületek gyűrűs szerkezetével magyarázhatók, amit egyébként ultraibolya spektroszkópiai úton is sikerült igazolnunk. A vegyületek keletkezése a kotarnin gyűrűs szerkezetével jól összeegyeztet-

hető és nem teszi szükségessé az aminoaldehidforma feltételezését.

Strukturelle Probleme von Kotarninderivaten II. Die Struktur der Kondensationsprodukte des Kotarnins mit Stickstoffverbindungen. D. Beke und K. Harsányi

Verfasser haben festgestellt, dass die Kondensationsprodukte des Kotarnins mit verschiedenen Stickstoffverbindungen, die allgemein als Derivate des 2-(β -N-Methylamino-äthyl)-benzaldehyds aufgefasst werden, bei der katalytischen Hydrierung unter Bildung von Hydrokotarnin und der entsprechenden Stickstoffverbindungen Hydrogenolyse erleiden. Auch bei der Einwirkung von NaHSO_3 werden sie unter Bildung von hydrokotarnin-1-sulfonsaurem Natrium sehr leicht zersetzt. Diese Reaktionen können am einfachsten auf Grund der Ringstruktur der Verbindungen erklärt werden, die übrigens auch durch ihre UV-Spektren bewiesen wurde. Das Entstehen der Verbindungen ist mit der Ringstruktur des Kotarnins ebenfalls gut vereinbar; die Annahme der Aminoaldehydform scheint nicht begründet zu sein.

Budapest, Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézete.
Érkezett: 1955. X. 17.

3. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K., Kőrösi J.: Kotarninszármazékok szerkezeti problémái III. A "hidrokotarninecetsav" szerkezete. -

M.Kém.Folyóirat 62. 204 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 309 /1957/./
/Zsurn.obscs.him. 27. 2760 /1957/./

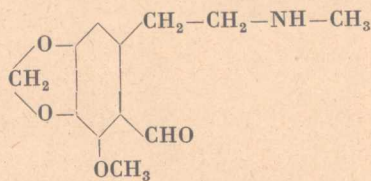
Kotarninszármazékok szerkezeti problémái III.

A „hidrokotarninecetsav” szerkezete

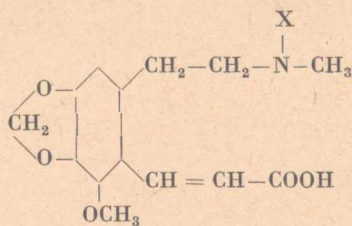
BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁLMÁN és KÖRÖSI JENŐ

A kotarnin ecetsavanhidriddel 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2- $[\beta$ -(metil-acetilamino)-etil]-fahéjsav, „acetylhidrokotarninecetsav” (II a) keletkezése közben reagál^{1, 2}. E reakciót a kotarnin aminoaldehidformája (I) létezésének bizonyítékául tekintik.

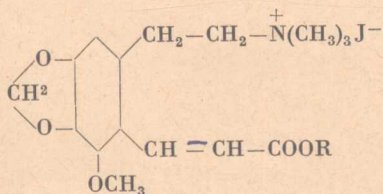
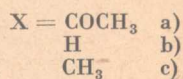
sósavas sójához lehetett eljutni¹, melyből Ahlers³ ezüstoxiddal az ezüstsót, ebből pedig kénhidrogénnel a szabad „hidrokotarninecetsav”-at készítette el. A „hidrokotarninecetsav” metilészterét metiljoddal hozva reakcióba, Ahlers szerint [6-metoxi-



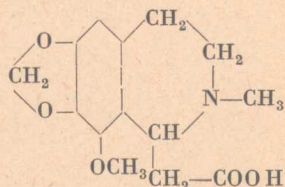
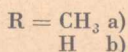
I



II



III



IV

Az „acetylhidrokotarninecetsav”-at híg sósavval főzve gyenge termeléssel a „hidrokotarninecetsav”

-4,5-metiléndioxi-2 - (β -dimetilamino - etil)-fahéjsav-metilészter]-jódmethylát (III a) keletkezik az észter jódhidrogénsavas sója mellett. Mindezek alapján az

¹ W. Bowman : Ber., 20. 1887. 2431.

² C. Lieberman : Ber., 37. 1904. 211.

³ W. Ahlers : Ber., 38. 1905. 2873.

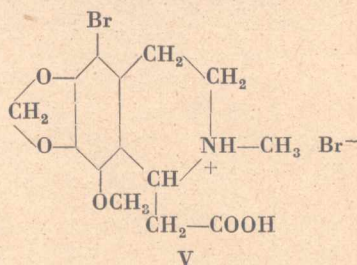
⁴ V. A. Maszlennikova és G. V. Lazurjevskij : Dokladi Akademii Nauk SzSzsR, 72. 1950. 305.

irodalom a „hidrokotarninecetsav”-at 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -metilaminoetil)-fahéjsavnak (II b) tekinti, a gyűrűs tautomer képletet (IV) figyelmen kívül hagyva.

Kísérleteink szerint a „hidrokotarninecetsav” az acetilszármazékból igen jó termeléssel és lényegesen egyszerűbben nyerhető, ha a dezacetilezést sósav helyett megfelelő töménységű lúggal végezzük. *Maszlennyikova* és *Lazurjevskij*⁴ közvetlenül kotarninból is előállította Doebner-reakció segítségével; kísérleti adatokat és kitermelést nem közölnek de saját kísérleteinkből megállapítható, hogy a kotarnint piridines oldatban malonsavval reagáltatva, a „hidrokotarninecetsav” kitűnő termeléssel nyerhető.

A „hidrokotarninecetsav”-at szerkezetének tisztázása céljából elsősorban redukciónak próbáltuk alávetni; sem katalitikus hidrogénezéssel, sem 3%-os nátriumamalgámmal nem sikerült a redukció, mely az acetilezett sav esetében simán lejátszódik³.

Noha a vegyület hidrogént nem vett fel, igen könnyen reagál brómmal; a keletkezett termék brómtartalma (KOH-os ömlesztéssel vagy *Carius* módszere szerint meghatározva) két atom bróm felvételének felel meg; az egyik brómatom azonban ionos állapotban van jelen, vizes oldatban ezüstnitráttal közvetlenül titrálható. Míg tehát a nyíltláncú N-acetilszármazék brómmal addíciós-terméket ad,³ addig a „hidrokotarninecetsav” esetében az 5-ös helyzetben magánál a hidrokotarninnál is igen könnyen lejátszódó szubsztitúció ment végbe; a felszabaduló HBr a vegyület aminocsoportjával sőt képezett.

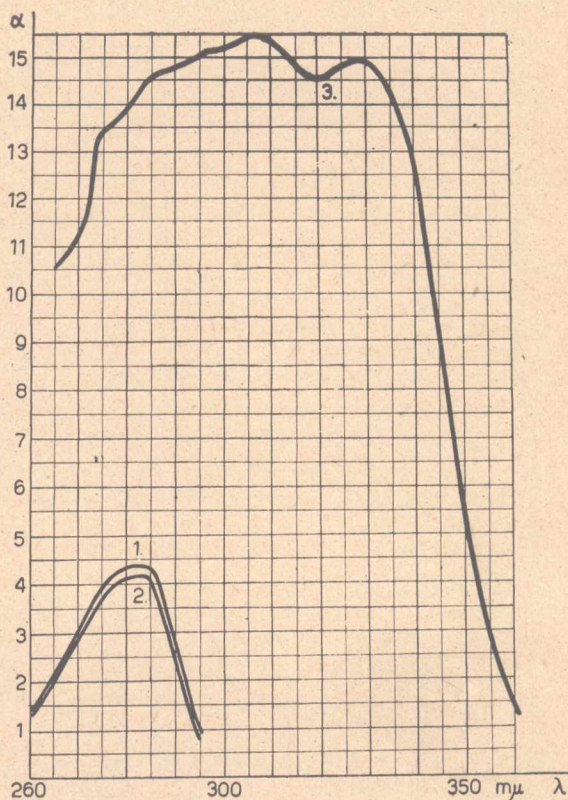


A vegyület azonosítása céljából 5-brómkotarninból Doebner-szintézissel előállítottuk az 5-ös helyzetben brómozott „hidrokotarninecetsav”-at, melynek brómhidrogénsavas sója (V) minden tekintetben megegyezett a „hidrokotarninecetsav” brómozása útján nyert termékkel. A „hidrokotarninecetsav” hidrogénezéssel és brómozással szembeni viselkedése csak a gyűrűs szerkezettel (IV) magyarázható.

A Műszaki Egyetem Fizikai Kémiai Intézetében *Varsányi György* kandidátus elkészítette a „hidrokotarninecetsav”-nak, sósavas sójának továbbá az „acetilhidrokotarninecetsav”-nak ultraibolya színképét; míg az acetil-származék színképében 330 $m\mu$ hullámhossznál a sztirolszármazékok jellegzetes elnyelési maximuma látható, addig a „hidrokotarninecetsav”, valamint sósavas sójának színképe nagyságrendileg kisebb elnyelést mutat, és az említett hullámhossznál semmiféle maximum nem észlelhető.

A „hidrokotarninecetsav” tehát nem 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -metilaminoetil)-fahéjsav, hanem 2-metil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1-karboximetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin vagy röviden 1-hidrokotarninecetsav.

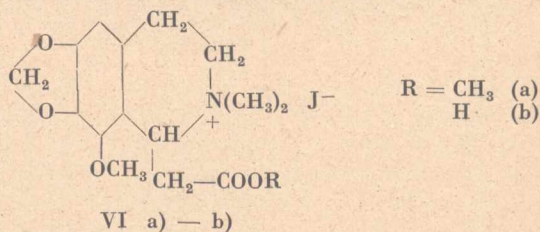
A vegyületet ecetsavanhidriddel melegítve, sikerült a nyíltláncú, N-acetilszármazékhoz eljutnunk, tehát az ecetsavanhidrid képes a gyűrű felnyitására.



1. ábra

1. Hidrokotarninecetsavklórhidrát
2. Hidrokotarninecetsav
3. N-acetilhidrokotarninecetsav

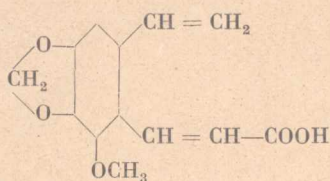
Az 1-hidrokotarninecetsav metilészteréből metiljodid hatására előállítottuk az *Ahlers* által leírt, 119 C°-on olvadó jódmetilátot. A vegyület közelebbi vizsgálata azt mutatta, hogy tulajdonságai nem egyeztethetők össze az *Ahlers* által feltüntetett képlettel (III a); lúggal forralva nem hasad le belőle trimetilamin és elemzési adatai az 1 mól metiljodid felvételével keletkezett, gyűrűs jódmetilát (VI a) szerkezetre engednek következtetni:



A vegyület gyűrűs szerkezetét közvetett úton igazoltuk; a belőle lúggal való forralásnál nyert anyag (II c) jódhidrogénsavas sója nem azonos

az 1-hidrokokotarnilecetsavból 1 mól metiljodid felvételével keletkező vegyülettel (VI b).

Sikerült az Ahlers által megadott képletnek megfelelő, nyíltlancú, 2 mól metiljodid hatására keletkező [6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-fahéjsavmetilészter]-jódmetilátot is előállítanunk, mind a gyűrűs jódmetilátból, mind magából az 1-hidrokokotarnilecetsavmetilészterből főlös metiljodid és lúg hatására. Ez a vegyület 199–200 C°-on olvad; belőle lúggal való forraláskor trimetilamin hasad le, és a lúgos oldatból megsavanyításra kiváló, nitrogénmentes sav a Rogyionov és Csencova⁵ által leírt 2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-fahéjsavval (VII) olvadáspont-depressziót nem ad.

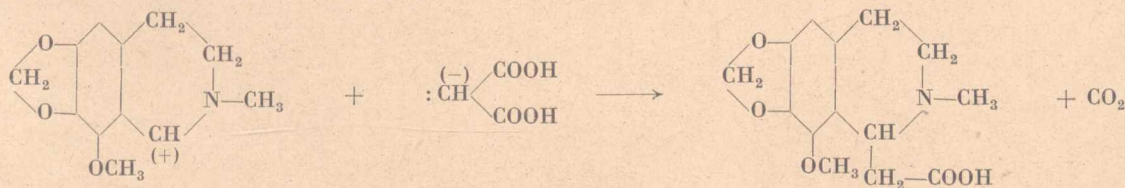


VII

Az 1-hidrokokotarnilecetsavból 1 mól metiljodid felvételével keletkező gyűrűs (VI b) és a metiljodid-felesleg hatására lúg jelenlétében keletkező nyíltlancú jódmetilát (III b) szerkezetét lúggal való forralásnál tanúsított viselkedésük és elemzési adataik igazolják.

Fentiek alapján a IV. r. sóképzésnél első lépésben a gyűrűs jódmetilát keletkezik és a nyíltlancú IV. r. ammóniumsó másodlagos reakció folytán végbemenő gyűrűfelnyílás eredményeképpen jön létre. A gyűrű felnyílását és helyettesített fahéjsavszármazék keletkezését az aktivált α -helyzetű H-atom és a β -helyzetű aminocsoport egyidejű jelenléte könnyíti meg; a folyamat teljesen analóg a β -aminokarbonsavakból hő hatására végbemenő ammónialehasadással.

Az 1-hidrokokotarnilecetsav Doebner-szintézissel történő előállítása jól összegyeztethető a kotarnin gyűrűs szerkezetével; feltehetően a karbonium kation lép reakcióba a malonsav karbanionjával:



Azonban az „acetilhidrokokotarnilecetsav” keletkezése kotarninból és ecetsavanhidridből, valamint a nyíltlancú IV. r. jódmetilát keletkezése 1-hidrokokotarnilecetsavmetilészterből és metiljodidból sem teszi szükségessé a kotarnin aminoaldehid-formája feltételezését, hiszen mind az ecetsavanhidrid, mind a metiljodid képes a gyűrű felnyitására.

⁵ V. N. Rogyionov és M. G. Csencova: Zs. Obscej Himii, 23. 1953. 1849.

Kísérleti rész

6-Metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -metilaminoetil)-fahéjsav (1-Hidrokokotarnilecetsav, „hidrokokotarnilecetsav”, IV)

a) 3,21 g = 0,01 mól „acetilhidrokokotarninecetsav”-at 25 ml 10%-os nátriumhidroxid-oldattal (0,067 mól) visszacepegő hűtőn 1½ óra hosszat forralunk. A borvörös színű oldatból lehűtésre fehér selymes túalakú kristályok alakjában kiválik az 1-hidrokokotarnilecetsav nátriumsója. Egy órai állás és sós jégben való hűtés után leszívattuk és kevés alkohollal kimossuk. Termelés: 2,66 g (88,5%). Metilalkoholból átkristályosítva op.: 224 C° (bomlás közben).

b) Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikban 23,73 g = 0,1 mól kotarnint 20,80 = 0,2 mól malonsavval és 90 ml piridinnel, 1 órán át 105–110°-on tartunk; rövidesen széndioxidfejlődés indul meg, mely kb. 40–45 perc múlva megszűnik. Az olajfűdő hőfokát ezután a piridin forráspontja fölé emeljük és 1 órai forralás után a piridint vákuumban ledestilláljuk. A vörösbarna maradékot 200 ml 15%-os NaOH-oldatban melegítés közben feloldjuk; lehűlésre kikristályosodik a nátriumsó. Kevés alkohollal kimosva a termelés 26,18 g (87%).

A nátriumsót kétszeres mennyiségű forró vízben oldva és számított mennyiségű 10%-os sósavat hozzáadva kiválik a szabad 1-hidrokokotarnilecetsav. Vízből apró fehér vagy nagy szintelen rombos kristályokban kristályosodik. Op.: 116 C°. A kristályok 2 mól kristályvizet tartalmaznak; a vízmentes 1-hidrokokotarnilecetsav 203–204 C°-on olvad bomlás közben.

Analízis: C₁₄H₁₇O₅N · 2 H₂O (315,31)
Számított: C: 53,33%; H: 6,71%; H₂O: 1,15%
Talált: C: 53,42%; H: 6,53%; H₂O: 1,16%

Kísérletek az 1-hidrokokotarnilecetsav redukciójára

13,5 g 1-hidrokokotarnilecetsavas nátriumot 135 ml vízben oldottunk és erőteljes keverés közben 1 óra alatt 296 g 3%-os nátriumamalgámot (4,3-szeres felesleg) adagolunk az oldathoz; az oldat lúgosságának letompítása céljából egyidejűleg 25

ml tömény sósavat adagolunk a reakciókeverékhez. További két órai keverés után a gyengén lúgos kémhatású oldatot leöntöttük a higanyról, és leszűrés után 10%-os sósavval megsavanyítottuk (pH=3). A kivált fehér vattaszerű kristályokat leszívattuk és megszáritottuk. Termelés: 12 g; vízből való ismételt átkristályosítás után 205–206 C°-on olvad bomlás közben. Az elemzési adatok, keverék-olvadáspont és az egyenértékű mennyiségű lúg hozzáadás után nyert termék vizsgálata alapján

bebizonyosodott, hogy az 1-hidrokokotarnilecetsav sósavas sóját kaptuk vissza, mely 1 mól vízzel kristályosodik.

Analízis: $C_{14}H_{17}O_5N \cdot HCl \cdot H_2O$ (333,76)
 Számított: C: 50,38%; H: 6,04%; N: 4,20%
 Talált: C: 50,44%; H: 6,06%; N: 4,33%
 Számított: Cl: 10,62%; H_2O : 5,39%
 Talált: Cl (Volhard): 10,42%; H_2O : 5,56%

Megkíséreltük az 1-hidrokokotarnilecetsavnak, valamint nátriumsójának és metilészterének katalitikus hidrogénezését is. Etilacetátos, metilalkoholos, jégecetes és vizes oldatban csontszén Pd, Raney-nikkel, platinaszivacs jelenlétében szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson hidrogénfelvételt nem tapasztaltunk.

1 - (5 - Bróm - hidrokokotarnil) - ecetsav - hidrobromid (V)

a) 3,16 g (0,01 mól) 116 °C-on olvadó (2 mól kristályvizet tartalmazó) 1-hidrokokotarnilecetsavat 50 °C-on feloldunk 20 ml jégecetesben, majd az oldatot lehűtve, 1,85 g (0,60 ml, 0,012 mól) bróm 2 ml jégecetesben való oldatát csepegtetjük hozzá; a bróm színe azonnal eltűnik. A reakciókeveréket vákuumban bepárolva sárgásfehér, fénylő kristályos por válik ki, melyet 2×10 ml jégbehűtött alkohollal eldörzsölve leszívattunk. Termelés: 4 g (az elméleti mennyiség 91%-a) 210–211 °C-on bomlás közben olvadó anyag, melynek olvadáspontja vizes alkoholból való átkristályosítással 220–222 °C-ra emelkedik.

Analízis: $C_{14}H_{16}O_5NBr \cdot HBr$ (439,27)
 Számított: Br: 36,40%; HBr: 18,20%
 Talált: Br: 36,62% (Carius); HBr: 18,42%
 Talált: Br: 36,73% (KOH-os öml.)

b) 3,17 g (0,01 mól) 5-brómkotarnin, 2 g malonsav (0,02 mól) és 9 ml piridin elegyét 1 órán át 100–105 °C-on, majd további 1 órán át 120–125 °C-on tartottuk; erős CO_2 -fejlődés volt észlelhető. A piridint csökkentett nyomáson lehajtva, a visszamaradó vöröses olajat 20 ml 15%-os nátronlúgban melegítés közben feloldottuk. Lehűléskor 2,9 g (az elméleti mennyiség 76,5%-a) kristályos nátriumsó vált ki.

2,8 g nátriumsót 6 ml vízben melegítés közben oldottunk és a még meleg oldathoz 0,6 ml tömény sósav és 2 ml víz elegyét adtuk. Lehűlésre 2,1 g 1-(5-brómhidrokokotarnil)-ecetsav vált ki, mely meleg vízből átkristályosítva 200–201 °C-on olvadt bomlás közben; az a) alatt leírt brómhidrogénés sóból felszabadított savval olvadáspont-depressziót nem adott.

Analízis: $C_{14}H_{16}O_5NBr$ (358,05)
 Számított: Br: 22,31%
 Talált: Br: 22,13%

Brómhidrogénés sóvá alakítva az a) alatt leírt brómhidrogénés sóval minden tekintetben egyező anyaghoz jutottunk.

1-Hidrokokotarnilecetsavmetilészter

1,58 g (0,005 mól) kristályvíztartalmú 1-hidrokokotarnilecetsavat 10 ml sósavas absz. metanollal

vízfürdőn 2 óra hosszat forraltunk. A leszűrt oldatot 6 ml-re besűrítettük és a metilészter kikristályosodott sósavas sóját leszívtuk. Termelés: 1,34 g (90%). Metilalkoholból való átkristályosítás után op.: 220 °C bomlás közben.

3,30 g (0,01 mól) sósavas sóát választótölcsérben 10 ml vízben szuszpendáltunk és 4 ml 10%-os NaOH-oldatot adtunk hozzá. A kivált világos színű olajat éterrel extraháltuk, az éteres oldatot vízzel kimostuk, vízmentes nátriumsulfát fölött megszáritottuk, majd az étert elpárologtattuk. Termelés: 2,15 g (73,5%), nagy szintelen táblás kristályok; op. metilalkoholból való ismételt átkristályosítás után 78–79 °C. (Az Ahlers által megadott olvadáspont 63 °C.)

1-Hidrokokotarnilecetsavmetilészter-jódmetilát (VI a)

3,30 g (0,01 mól) sósavas 1-hidrokokotarnilecetsavmetilésztert 20 ml vízben oldottunk, és 0,4 g (0,01 mól) NaOH 4 ml vízben való oldatát hozzáadva felszabadítottuk az észtert. A reakciókeverékhez 11,36 g (5 ml, 0,08 mól) CH_3J -ot adtunk, majd félórán át visszafolyó hűtőn enyhén forraltuk. Már az első percben finom fehér tűk kiválása indult meg. A metiljodid főlegének ledesztillálása után a visszamaradt kristálytömeget lehűtöttük, leszívtuk és kevés vízzel kimostuk.

Termelés: 3,65 g (80%). Vízből vagy alkoholból átkristályosítva op.: 119 °C. Az 1,5 mól kristályvíz eltávolítása után op.: 127–129 °C.

Analízis: $C_{16}H_{22}O_5NJ \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (462,29)
 Számított: C: 41,57%; H: 5,45%; H_2O : 0,58%
 Talált: C: 41,54%; H: 5,37%; H_2O : 0,61%

6 - Metoxi - 4,5 - metiléndioxi - 2 - (β - dimetil - amino - etil) - fahéjsav - hidrojodid

0,90 g 1-hidrokokotarnilecetsavmetilészter-jódmetilátot 1 ml víz és 2 ml 10%-os nátronlúg elegyével vízfürdőn másfél óra hosszat melegítettünk; a keletkezett tiszta oldatot lehűlés után 5%-os jódhidrogénsavval 2 p_H -ig megsavanyítottuk. Jég-szekrényben lehűtve, 0,80 g (az elméleti mennyiség 92%-a) kristályos termék vált ki, mely alkoholból átkristályosítva 191–192 °C-on olvadt bomlás közben.

Analízis: $C_{15}H_{20}O_5NJ$ (421,24)
 Számított: C: 42,77%; H: 4,79%; J: 30,17%
 Talált: C: 43,05%; H: 4,66%; J: 30,32%

[6 - Metoxi - 4,5 - metiléndioxi - 2 - (β - dimetil - amino - etil) - fahéjsav - metilészter] - jódmetilát (III a)

a) 3,30 g (0,01 mól) 1-hidrokokotarnilecetsavmetilészter-hidrokloridot 10 ml vízzel, 5,68 g (2,5 ml, 0,04 mól) metiljodiddal és 0,88 g (0,022 mól) NaOH 4 ml vízben való oldatával visszafolyó hűtőn vízfürdőn 1½ óra hosszat forraltunk. Lehűtés után a reakciókeveréket 10%-os sósavval megsavanyítottuk ($p_H = 3-4$); olajos anyag vált ki, mely igen gyorsan apró szemecsealakú kristályokká szilárdult meg. Leszívás és kevés hideg vízzel való kimosás után a termelés 3,06 g (68%). Etilacetát és metilalkohol 2:1 arányú elegyből átkristályosítva op.: 199–200 °C (bomlás közben).

Nátronlúggal melegítve trimetilaminfejlődés észlelhető.

b) 0,30 g (0,0007 mól) 1-hidrokokotarnilecetsavmetilészter-jódmetilátot 1 ml vízzel, 1,14 g (0,50 ml, 0,008 mól) metiljodiddal és 0,3 ml 10%-os NaOH-oldattal (0,0075 mól) melegítettünk. Ezután a színtelen oldatot 10%-os sósavval megsavanyítottuk ($p_H = 3$); világos színű olaj vált ki, mely lehűtésre és kapargatásra igen gyorsan megszilárdult. Termelés: 0,27 g (87%). Op. átkristályosítás után [l. a) alatt]: 198–200 °C bomlás közben.

Analízis: $C_{17}H_{21}O_5NJ$ (449,29)

Számított: C: 45,44%; H: 5,38%

Talált: C: 45,45%; H: 5,32%

1-Hidrokokotarnilecetsav-jódmetilát (VI b)

1 g (0,00355 mól) kristályvíztartalmú 1-hidrokokotarnilecetsavat 1,5 ml vízben melegen feloldotunk, lehűtés után 4,56 g (2,0 ml, 0,032 mól) metiljodidot adtunk az oldathoz, majd 2 óra hosszat enyhe forrásban tartottunk. A fölösleges metiljodid ledesztillálása után a sárgás oldatból jégszekrényben egy-két nap alatt fehér laza kristályok váltak ki. Leszívva és etilacetáttal kimosva termelés: 0,60 g (40%). Etilacetát—metanol 1:1 arányú elegyből átkristályosítva op.: 175–177 °C bomlás közben. Az anyagból nátronlúggal való melegítésre trimetilamin nem hasad le.

Analízis: $C_{15}H_{20}O_5NJ$ (421,24)

Számított: J: 30,17%

Talált: J: 30,41%

6 - Metoxi - 4,5 - metiléndioxi - 2 - (β - dimetil - amino - etil) - fahéjsav - jódmetilát (III b)

1,58 g (0,005 mól) kristályvíztartalmú 1-hidrokokotarnilecetsavat 0,40 g (0,01 mól) NaOH 3 ml vízben való oldatával és 4,56 g (2,0 ml, 0,032 mól) metiljodiddal vízfürdőn 2 óra hosszat melegítettünk. A fölösleges metiljodid ledesztillálása után az oldatot 10%-os sósavval megsavanyítottuk ($p_H = 4$) és a kivált sárgás olaj lehűtésekör és kapargatásakor nyert kristálytömeget leszívtuk, majd kevés vízzel kimostuk. Termelés: 1,90 g (87%). 80%-os metanolból átkristályosítva op.: 235 °C bomlás közben.

Analízis: $C_{16}H_{22}O_5NJ$ (435,26)

Számított: C: 44,15%; H: 5,09%

Talált: C: 44,16%; H: 5,10%

Az anyagot nátronlúgoldattal melegítve, trimetilaminszag észlelhető; a lúgos oldat megsavanyításakor nitrogént nem tartalmazó, 177–179 °C-on olvadó kristályos anyag válik ki, mely *Rogyionov* és *Csencova*⁵ előírata szerint készült 2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-fahéjsavval (VII) olvadáspont-depressziót nem adott.

Köszönetet mondunk *Zemplén Géza* akadémikusnak munkánk iránt tanúsított állandó érdeklődéséért, *Batta Ilona* okl. vegyésznek az analitikai vizsgálatok elvégzéséért, *Varsányi György* kandidátusnak az ultraibolya színeképek elkészítéséért

és értékeléséért, a Gyógyszeripari Kutatóintézeti nek a kutatási megbízás formájában való anyag-támogatásáért, az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak Intézetünkkel kötött szocialista szerződése keretében a kísérlethez szükséges nyersanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Bebizonyítottuk, hogy a „hidrokokotarninecetsav”, mely az irodalomban 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -metilaminoetil)-fahéjsavként szerepel, kettős kötést nem tartalmaz; katalitikus hidrogénezéssel vagy nátriumamalgámos redukcióval hidrogénfelvételre nem készíthető, brómmal nem addíciós, hanem szubsztitúciós reakcióba lép, ami csak a vegyület gyűrűs szerkezetével magyarázható. A vegyület tehát valójában 2-metil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1-karboximetil-1, 2, 3, 4-tetrahidroizokinolin vagy röviden 1-hidrokokotarnilecetsav.

Ecetsavanhidrid vagy nátronlúg jelenlétében metiljodid hatására a vegyület nitrogéntartalmú gyűrűje felnyílik, tehát az „acetylhidrokokotarninecetsav” keletkezése kotarninból és ecetsavanhidridből, valamint a [6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil) - fahéjsav - metilészter] - jódmetilát keletkezése „hidrokokotarninecetsavmetilészter”-ből metiljodid és NaOH hatására nem teszi szükségessé a kotarnin aminoaldehyd-formájának feltelezését.

Strukturelle Probleme von Kotarninderivaten.

III. Die Struktur der »Hydrokokotarninessigsäure«.

D. Beke, K. Harsányi und J. Körösi

Verfasser haben bewiesen, dass die »Hydrokokotarninessigsäure«, die in der Literatur als 6-Methoxy - 4,5 - methylenedioxy - 2 - (β - methylaminoäthyl) - zimtsäure registriert wird, keine Doppelbindung enthält. Sie ist weder katalytisch, noch mittels Natriumamalgam reduzierbar; mit Brom gibt sie kein Additionsprodukt, sondern wird sie substituiert, was nur mit der Ringstruktur der Verbindung erklärbar ist. Die Verbindung ist also 2 - Methyl - 8 - methoxy - 6,7 - methylenedioxy - 1 - carboxymethyl - 1, 2, 3, 4 - tetrahydroisochinolin oder kurz 1-Hydrokokotarnylessigsäure.

Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid oder Methyljodid in Gegenwart von Natronlauge wird der stickstoffhaltige Ring der Verbindung aufgespalten; zur Erklärung der Entstehung von »Acetylhydrokokotarninessigsäure« aus Kotarnin und Essigsäureanhydrid, sowie der Entstehung von [6 - Methoxy - 4,5 - methylenedioxy - 2 - (β - dimethylaminoäthyl) - zimtsäuremethylester] - jodmethylester aus »Hydrokokotarninessigsäuremethylester« bei der Einwirkung von Methyljodid und Natronlauge ist also die Annahme der Aminoaldehydform des Kotarnins nicht nötig.

Budapest, Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézete.
Érkezett: 1955. X. 17.

4. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K.: Kotarninszármazékok szerkezeti problémái IV. A kotarnin acetonnal képezett kondenzációs termékeinek szerkezete. -

M.Kém.Folyóirat 62, 298 /1956/.
/Acta Chim.Hung. II. 349 /1957//.
/Zsurn.obscs.him. 27. 2767 /1957//.

Kotarninszármazékok szerkezeti problémái IV.

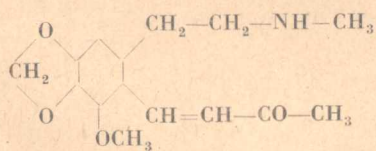
A kotarnin acetonnal képezett kondenzációs termékeinek szerkezete

BEKE DÉNES és HARSÁNYI KÁLMÁN

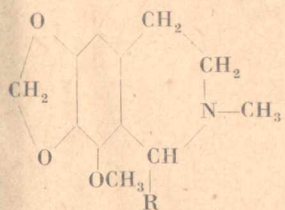
A kotarnin acetonnal való reakcióját először *Lieberman* és *Kropf*¹ vizsgálta; kotarnint telített szódaoldat jelenlétében acetonnal reagáltatva 83 C°-on olvadó kristályos vegyülethez jutottak, melynek szerkezetére vonatkozóan egyaránt lehetségesnek tartották a nyítláncú, kotarnilidénacetont (I) és

a gyűrűs 1-hidrokokotarnilacetont (IIa) szerkezetet.

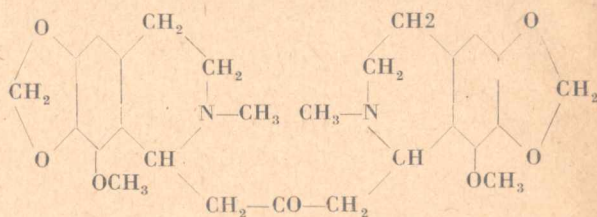
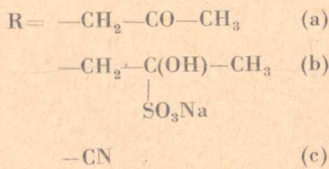
Dey és *Kantam*² etilalkoholos oldatban végezve a reakciót 150—151 C°-on olvadó vegyületet nyert, melyet elemzési adatai és kémiai viselkedése alapján 1,3-di-(1-hidrokokotarnil)-acetonként (III)



I

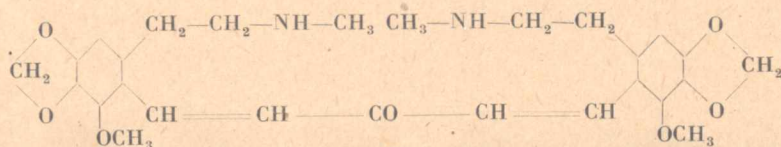


II
a—c



III

írnak le. A *Lieberman* és *Kropf* által előállított 83 C°-on olvadó anyagról (állítólagos elemzési adatok és molekulatömeg-meghatározás alapján, melyek azonban dolgozatukban nem szerepelnek) azt állítják, hogy az szintén 2 molekula kotarninnak 1 molekula acetonnal való hatásával keletkezett termék, de a nyítláncú dikotarnilidénacetont (IV).



IV

¹ C. Lieberman és F. Kropf: Ber., 37. 1904. 211.

² B. B. Dey és P. L. Kantam: J. Indian chem. Soc., 12. 1935. 430.

E véleményüket főleg arra alapítják, hogy a 83 C°-on olvadó anyag forró alkoholból átkristályosítva a 151 C°-on olvadó vegyületté alakult át. Ily módon kétségtelen bizonyítékot véltek szolgáltatni a kotarnin és a kotarninszármazékok gyűrű-lánc-tautomeriájára vonatkozólag, és ezt a későbbi irodalom is³ átveszi.

Maszlennikova és Lazurjevskij⁴ a kotarnint acetondikarbonsavval, illetve ecetecetsavval hozták reakcióba, és így 83 C°-on, illetve 156 C°-on olvadó vegyületekhez jutottak; e szintézisek kétségtelenül bizonyítják, hogy az egyik vegyület 2 molekula kotarninnak 1 molekula acetonnal, a másik pedig 1 molekula kotarninnak 1 molekula acetonnal képezett kondenzációs terméke, az olvadáspontok azonban — nyilvánvalóan tévedésből — fel vannak cserélve a közleményben, amint ez a kísérletek megismétlése után nyilvánvaló. Maszlennikova és Lazurjevskij mindkét vegyületet a nyitott, kotarnilidén-formában írja fel.

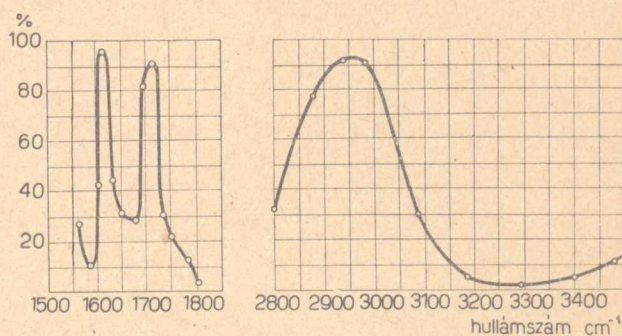
Szerkezetük végleges tisztázása céljából előállítottuk mindkét vegyületet. A benzolos oldatban végzett, fagyáspontcsökkenésen alapuló molekulásúly-meghatározások azt mutatták, hogy a 83 C° olvadáspontú termék az 1 molekula kotarnin és 1 molekula aceton egymásra hatása folytán létrejött vegyület, a Dey és Kantam szerint 151 C°-on, Maszlennikova és Lazurjevskij szerint 156 C°-on olvadó anyag pedig (melynek olvadáspontját egyébként ismételt átkristályosítással 162 C°-ra tudtuk emelni) 2 molekula kotarnin 1 molekula acetonnal képezett kondenzációs terméke. Ezt bizonyítja az is, hogy a 83 C°-on olvadó anyagot alkoholos oldatban moláris arányban kotarninnal reagáltatva, súlynövekedéssel, 73%-os termeléssel sikerült a magasabb olvadáspontú vegyületté átalakítanunk.

A 83 C° olvadáspontú vegyülethől nátriumbiszulfid-addíciós terméket (II b) állítottunk elő, melynek kéntartalma szintén arra mutat, hogy 1 molekula kotarnin 1 molekula acetonnal képezett kondenzációs termékével állunk szemben. A nátriumbiszulfid-addíciós termékéből lúg hatására visszanyerhető az eredeti keton. A 2 molekula kotarnin és 1 molekula aceton egymásra hatása folytán keletkezett vegyület nátriumbiszulfittal nem képezett addíciós terméket, ami könnyen értelmezhető a két nagyterjedelmű helyettesítő által kifejtett térbeli gátlással.

A 83 C° olvadáspontú anyagnak a 151 C°-on olvadó anyaggá való átalakulása alkohol hatására tehát nem izomerizálódás, hanem diszproporcionálódás; a 83 C°-on olvadó anyag 2 molekulájából 1 molekula aceton hasad le a magasabb olvadáspontú vegyület keletkezése közben. E feltevés helyességét alátámasztja az is, hogy vizsgálataink szerint a vegyületből nátriumbiszulfittal való melegítés vagy sósavas hidroxilamin hatására is igen könnyen lehasad aceton hidrokotarnin-1-szulfonsavas nátrium, illetve kotarninklorid

keletkezése közben, továbbá, hogy a nátriumbiszulfid-addíciós termék (II b) KCN hatására ciánhidrin helyett 1-ciánhidrokotarnint (II c) ad.

A vegyületek nyíltláncú vagy gyűrűs szerkezetének eldöntése céljából — mint az 1-hidrokotarnilecetsav esetében⁵ — megvizsgáltuk katalitikus hidrogénezéssel és brómozással szembeni viselkedésüket. Csontszenes palládium katalizátor jelenlétében egyik vegyület sem volt hidrogénfelvételre készíthető. Brómozáskor mindkét vegyület esetében nem addíció, hanem az 5-ös helyzetben végbenő szubsztitúció játszódott le, ami csak a vegyületek gyűrűs szerkezetével magyarázható. Az 1-(5-brómhidrokotarnil)-acetont, illetve brómhidrogénese sóját azonosítási céljából 5-brómkotarninból és acetonból is előállítottuk; a kétféle úton nyert termék keverékolvadáspont alapján azonosnak bizonyult.



1. ábra

1-Hidrokotarnilaceton infravörös színeke (1500–1900 és 2800–3500 hullámszámok között)

A Csehszlovák Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóintézetében végzett infravörös spektroszkópiai vizsgálatok szintén a 83 C°-on olvadó anyag gyűrűs szerkezetét bizonyítják; a kloroformos oldatban felvett színekben az oxo-csoportra jellemző maximum 1715 hullámszámnál lép fel, ami kizárja az oxo-csoporthoz konjugált helyzetben levő kettős kötés jelenlétét, tehát a nyítláncú szerkezetet; nem látható a színekben a I. és II. r. aminoknál mutatózó, az NH-csoportra jellemző frekvencia (3270–3460, illetve hidrogénhid esetén 3050–3350 hullámszám között) sem.

Mind a 83, mind a 162 C°-on olvadó anyagból sikerült gyűrűs és nyítláncú jódmetilátot előállítanunk. Első lépésben tehát itt is a gyűrűs jódmetilátok keletkeznek, és a nyítláncú IV. r. ammóniumsók másodlagos reakció folytán végbenő gyűrűfelnyílás eredményeképpen jönnek létre, ugyanúgy, mint az 1-hidrokotarnilecetsav esetén.

Az előző közleményeinkben^{5–7}, valamint jelen dolgozatunkban ismertetett vizsgálataink alapján összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy mindazon kotarninszármazékok, melyeknél elvileg gyűrű-lánc-tautomeria tételezhető fel, valójában gyűrűs

³ W. J. Gensler: R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds IV. 1952. 465. old.

⁴ V. A. Maszlennikova és G. V. Lazurjevskij: Dokladi Akademii Nauk SzSzsR, 72. 1950. 305.

⁵ Beke D., Harsányi K. és Körösi J.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 204.

⁶ Beke D. és Martosné Bárczai M.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 159.

⁷ Beke D. és Harsányi K.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 201.

szerkezetűek és a hipotetikus aminoaldehid-formából levezethető, nyítláncú származékok (IV. r. ammóniumsók, N-acil-származékok) a gyűrű utólagos felnyílása útján keletkeznek. A kotarnin valamennyi reakciója jól értelmezhető a gyűrűs szerkezettel, sőt számos reakciója csak a gyűrűs szerkezettel magyarázható. Az a széles körben elfogadott nézet tehát, hogy a gyűrűs, pseudobázisos 2-karbinolok olyan gyűrű-lánc-prototrop rendszerek tagjai, melyekben a másik tautomer az aminoaldehid, a kotarnin esetében nem tartható fenn.

Kísérleti rész

1-Hidrokokotarnilacetont (II a)

20 g kotarnint 60 ml acetonnal és 1 ml telített szódaoldattal 1 órán át rázógépen rázatunk, majd szobahőfokon állni hagyjuk. Kb. 30–36 órai állás után tiszta oldat keletkezik. További egy napi állás után 40 ml acetont ledesztillálunk a reakciókeverékből és a maradékhoz 100 ml vizet adunk. Az 1-hidrokokotarnilacetont sűrű olaj formájában válik ki, mely kapargatásra néhány óra alatt megszilárdul. 40–100 C° között forró könnyű benzinnel átkristályosítva 19,8 g (az elméleti termelés 85%-a) 83 C°-on olvadó anyagot nyerünk.

Analízis: $C_{15}H_{19}O_4N$

Számított: mólsúly: 277,31; C: 65,11%, H: 6,91%, N: 5,05%

Talált: mólsúly: 284 (benzolban); C: 65,37%, H: 6,78%, N: 5,00%

1,39 g (0,005 mól) finoman porított 1-hidrokokotarnilacetont 4 g (0,038 mól) $NaHSO_3$ 10 ml vízben készült oldatához adunk; összerázásra azonnal tiszta oldat keletkezik, melyből rövid idő múlva nagy mennyiségű fehér kristályos csapadék válik ki. Jégszekrényben való 5 órai állás után leszívva és jeges vízzel kimosva 1,85 g (az elméleti termelés 97%-a) anyagot (II b) nyerünk, mely etilalkoholból átkristályosítva 120–122 C° közt olvad bomlás közben.

Analízis: $C_{15}H_{20}O_6NSNa$ (381,38)

Számított: N: 3,67%, S: 8,41%

Talált: N: 4,10%, S: 8,17%

A vegyületből híg lúg hatására az 1-hidrokokotarnilacetont jó eredménnyel visszanyerhető.

1,90 g (0,005 mól) nátriumbiszulfid-adíciós terméket 10 ml vízben szuszpendálva 0,5 g KCN 5 ml vízben való oldatával elegyítünk. Kenőcsös termék keletkezik, mely kapargatásra megszilárdul. 2–3 órai állás után leszűrve 1,27 g nyers terméket kapunk; alkoholból való átkristályosítás után az anyag elemzési adatai és olvadáspontja, valamint keverékolvadáspont alapján 1-ciánhidrokokotarninnak (II c) bizonyult.

Analízis: $C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246,26)

Számított: N: 11,38%

Talált: N: 11,33%

1,3-Di-(1-hidrokokotarnil)-acetont (III)

a) 4,74 g (0,02 mól) kotarnint 20 ml piridinben oldunk és 1,46 g acetondikarbonsavval elegyítünk. 1 órai szobahőfokon való állás után a piridint vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot acetontól átkristályosítva 3,17 g (az elméleti mennyiség 64%-a) 162 C°-on olvadó anyag nyerhető, mely a Dey és Kantam előírata szerint készült és szintén acetontól átkristályosított anyaggal olvadáspontdepressziót nem ad.

b) 2,7 g 1-hidrokokotarnilacetont 15 ml 95%-os alkoholban oldunk melegítés közben, majd az oldathoz 0,05 g vízmentes szódat és 2,37 g kotarnint adunk. A kotarnin pillanatok alatt feloldódik, halvány piros színű oldat keletkezik. 12 órai állás után bőséges kristályosodás indul meg, melyet további két napon át jégszekrényben való állással teszünk teljessé. A nyers terméket metilalkoholból, majd acetontól átkristályosítva 3,6 g (az elméleti mennyiség 73%-a) 162 C°-on olvadó terméket kapunk.

Analízis: $C_{27}H_{32}O_7N_2$

Számított: mólsúly: 496,55; C: 65,30%, H: 6,50%, N: 5,64%

Talált: mólsúly: 517 (benzolban); C: 65,31%, H: 6,31%, N: 5,73%

1-(5-Brómhidrokokotarnil)-acetont

a) 2,48 g (0,009 mól) 1-hidrokokotarnilacetont 20 ml jégcetben oldunk enyhe melegítés közben, majd szobahőfokra lehűtve, erőteljes keverés mellett 0,52 ml (0,01 mól) bróm 5 ml jégcetben való oldatát csepegtetjük hozzá. A becsepegtetés pillanatában és helyén csapadék válik ki, mely a keverés hatására feloldódik. Az egész bróm hozzáadása után narancssárga oldat képződik. 3 órai állás után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk; a visszamaradó testszínű anyag 15 ml absz. etilacetáttal eldörzsölve kristályossá válik. A leszívás és absz. etilacetáttal való kimosás után 3,47 g (az elméleti mennyiség 89%-a), alkoholból való átkristályosítás után 162–163 C°-on bomlás közben olvadó anyagot nyerünk.

Analízis: $C_{15}H_{18}O_4NBr \cdot HBr$ (437,15)

Számított: N: 3,21%, Br⁻: 18,28%

Talált: N: 3,50%, Br⁻: 18,62%

0,44 g (0,001 mól) brómhidrogénsavas sót enyhe melegítés közben 5 ml vízben oldunk, majd lehűtés után 1 ml 10%-os nátronlúggal elegyítünk. A kivált olajos termék néhány órai állás után megszilárdul. Termelés: 0,36 g, acetontól való átkristályosítás után 124–126 C°-on olvadó anyag.

Analízis: $C_{15}H_{18}O_4NBr$ (356,22)

Számított: C: 50,57%, H: 5,09%

Talált: C: 50,74%, H: 5,00%

b) 2,22 g (0,007 mól) 5-brómkotarnint 10 ml acetonnal és 0,5 ml telített szódaoldattal 1 órán át rázógépen rázatunk, majd 2 napig szobahőfokon

állni hagyunk. Az acetone ledesztillálása után a maradékhoz 30 ml vizet adunk; a kivált mézgaszerű anyag gyorsan kristályossá válik. Termelés: 2,26 g. Könnyű benzinből vagy acetoneból átkristályosítva 125–126 °C-on olvadó anyag nyerhető, mely az a) alatti módon előállított 1-(5-brómhidrokotarnil)-acetoneval olvadáspontdepressziót nem ad. Brómhidrogénsavas sóvá alakítva 162–163 °C-on bomlás közben olvadó anyag keletkezik, mely az a) alatti módon előállított brómhidrogénsavas sóval olvadáspontdepressziót nem ad.

1,3-Di-1-(5-brómhidrokotarnil)-acetone

2,48 g (0,005 mól) 1,3-di-(1-hidrokotarnil)-acetone enyhe melegítés közben 20 ml jégecetben oldottunk, majd lehűlés után erőteljes keverés közben 0,52 ml (0,01 mól) bróm jégecetben oldatát csepegtettük hozzá. A hozzácsepegtetés befejezése után még egy óráig kevertük a keletkezett tiszta oldatot, majd az oldószert vákuumban ledesztilláltuk. A visszamaradó, 5,32 g-ot kitevő anyagot butanolból átkristályosítottuk; a keletkezett termék 137 °C-on olvad bomlás közben.

Analízis: $C_{27}H_{30}O_7N_2Br_2 \cdot 2 HBr$ (816,23)

Számított: N: 3,44%, Br⁻: 19,58%

Talált: N: 3,75%, Br⁻: 19,73%

1-Hidrokotarnilacetone-jódmetilát

1,24 g 1-hidrokotarnilacetone 7,5 ml benzolban oldunk és 2,05 g = 0,9 ml metiljodidot hozzáadva egy óráig vízfürdőben enyhe forrásban tartjuk. A kivált sárga, mézgaszerű anyagról a benzol metiljodid elegyet leöntjük és a maradékot etilalkoholból átkristályosítjuk. Termelés: 1,75 g (az elméletinek 93%-a) 145–147 °C-on olvadó fehér, kristályos anyag.

Analízis: $C_{16}H_{22}O_2NJ$ (419,27)

Számított: C: 45,83%, H: 5,29%

Talált: C: 45,51%, H: 5,49%

N-Metilketarnilidénacetone-jódmetilát

1,24 g 1-hidroketarnilacetone 5 ml vízzel és 0,9 ml metiljodiddal elegyítünk; a keverék magától erőteljes forrásnak indul. Szilárd kristályos anyag válik ki, melyhez 0,20 g NaOH 1 ml vizes oldatát és 0,5 ml metiljodidot adva visszafolyó hűtőn, vízfürdőben egy óráig hosszatt melegítünk. A keletkezett sárga, kristályos terméket leszívjuk, vízzel kimossuk, majd metilalkoholból átkristályosítjuk. Termelés: 1,6 g (az elméletinek 83%-a) 203–204 °C-on élesen olvadó anyag.

Analízis: $C_{17}H_{24}O_4NJ$ (433,29)

Számított: C: 47,12%, H: 5,46%

Talált: C: 46,75%, H: 5,32%

1,3-Di-(1-hidroketarnil)-acetone-bisz-jódmetilát

1,24 g 1,3-di-(1-hidroketarnil)-acetone 20 ml benzolban oldunk és szobahőmérsékleten 0,75 ml metiljodiddal két óráig hosszatt állni hagyunk. A kikristályosodott 0,85 g-nyi anyag etilalkoholból átkristályosítva 228 °C-on olvad. A reakciókeverékből további két napi állás után még 1,15 g metilezett termék válik ki, ez azonban lényegesen nehezebben tisztítható, mint az első kiválás.

Analízis: $C_{20}H_{28}O_2N_2J_2$ (780,45)

Számított: C: 44,63%, H: 4,91%

Talált: C: 44,45%, H: 4,59%

N,N'-Dimetil-diketarnilidénacetone-bisz-jódmetilát

1,24 g 1,3-di-(1-hidroketarnil)-acetone 10 ml vízben szuszpendálva 0,75 ml metiljodiddal és 0,20 g NaOH 1 ml vizes oldatával vízfürdőben egy óráig át melegítünk. A kivált kristályokat másnap leszívjuk és vízzel kimossuk. Termelés: 1,83 g (az elméletinek 87%-a). Az etilalkoholból átkristályosított anyag 260 °C-nál sötétedni kezd, de 280 °C-on sem olvad még meg.

Analízis: $C_{31}H_{42}O_7N_2J_2 \cdot 2 H_2O$ (844,51)

Számított: C: 44,08%, H: 5,45%, N: 3,32%

Talált: C: 44,08%, H: 5,49%, N: 3,08%

Köszönetet mondunk Zemplén Géza akadémikusnak munkánk iránt tanúsított állandó érdeklődéséért, Batta Ilona okl. vegyésznek és Simonné Ormai Klára okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, Varsányi György kandidátusnak és Pliva Józsefnek a spektroszkópiai vizsgálatok elvégzéséért és értékeléséért, Vadász György laboránsnak és Knirsch György vegyész-mérnök-hallgatónak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért, a Magyar Tudományos Akadémiának és a Gyógyszeripari Kutatóintézetnek anyagi támogatásáért, az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak Intézetünkkel kötött szocialista szerződése keretében a kísérletekhez szükséges nyersanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Bebizonyítottuk, hogy a ketarnin acetoneval képezett kétféle kondenzációs terméke nem gyűrűlanc-tautomeria viszonyban áll egymással, mint azt Dey és Kantam² állítja, hanem mindkét vegyület gyűrűs szerkezetű; a 83 °C-on olvadó anyag 1-hidroketarnilacetone, a 162 °C olvadáspontú pedig 1,3-di-(1-hidroketarnil)-acetone. Ily módon sikerült a ketarnin és a ketarninszármazékok gyűrűlanc-tautomeriájára vonatkozó, legmeggyőzőbbnek látszó bizonyítékot megcáfolnunk, és a ketarnin aminoaldehid-formájának feltételezését feleslegessé tennünk.

Strukturelle Probleme von Ketarninderivaten IV. Die Struktur der Kondensationsprodukte des Ketarnins mit Aceton. D. Beke und K. Harsányi

Verfasser haben bewiesen, dass die zweierlei Kondensationsprodukte des Ketarnins mit Aceton miteinander nicht im Verhältnisse von Ring-Ketten-Tautomerie stehen, sondern beide Verbindungen Ringstruktur besitzen; die bei 83 °C schmelzende Substanz ist das 1-Hydroketarnylacetone, die vom Schmp. 162 °C das 1,3-Di-(1-hydroketarnyl)-acetone. Somit gelang es Verfassern den, die Ring-Ketten-Tautomerie des Ketarnins und der Ketarninderivate betreffenden, scheinbar am meisten überzeugenden Beweis zu widerlegen und die Annahme der Aminoaldehydform des Ketarnins überflüssig zu machen.

Budapest, Műszaki Egyetemi Szerves Kémiai Tanszék.
Erkezett: 1956. I. 30.

5. sz. melléklet

Beke D.: Beiträge zur Tautomerie der heterocyc-
lischen, pseudobasischen Aminocarbinole. -
Periodica Polytechnica Ch. 1. 51 /1957/.

SEPARATUM

PERIODICA POLYTECHNICA
Chemical Engineering — Chemisches Ingenieurwesen

T. 1. No 1.

D. BEKE

BEITRÄGE ZUR TAUTOMERIE
DER HETEROCYCLISCHEN, PSEUDOBASISCHEN
AMINOCARBINOLE

BUDAPEST

1957

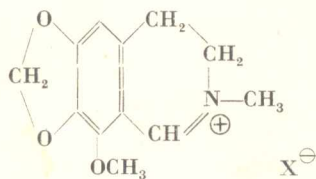
BEITRÄGE ZUR TAUTOMERIE DER HETEROCYCLISCHEN, PSEUDOBASISCHEN AMINOCARBINOLE

D. BEKE

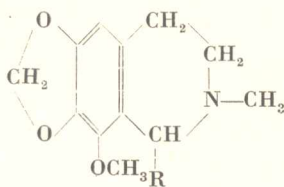
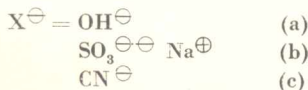
Direktor des Institutes für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 22. Oktober 1956)

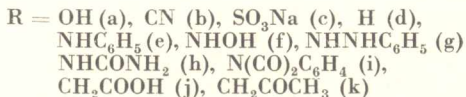
Bei den heterocyclischen Aminocarbonolen, in denen das tertiäre Stickstoffatom in einen Ring eingebaut und an dasselbe Kohlenstoffatom des Ringes wie die alkoholische Hydroxylgruppe gebunden ist, kann man das Auftreten einer eigenartigen, dreifachen Tautomerie annehmen. Da diese Aminocarbonole Verbindungen vom Typ der Aldehydammoniake darstellen, deren aliphatische Vertreter, wie bekannt, leicht in Aldehyd und Ammoniak (bzw. Amin) zerfallen, besteht die Möglichkeit einer Tautomerie zwischen der cyclischen Aldehydammoniak- und der acyclischen Aminoaldehydform. Außerdem ist aber noch eine andere tautomere Umlagerung möglich; die Bildung von Salzen aus den genannten Aminocarbonolen mit Säuren erfolgt nämlich *unter Wasseraustritt*, und diese Salze verhalten sich wie typische quartäre Ammoniumsalze, können also von einer dritten tautomeren Form, der quartären Ammoniumhydroxydform, abgeleitet werden. So kann man sich z. B. im Falle des Kotarnins, eines typischen und zugleich eines am besten untersuchten Vertreters dieser Gruppe, das Auftreten der durch die Formeln Ia, IIa und IIIa dargestellten drei Tautomeren vorstellen.



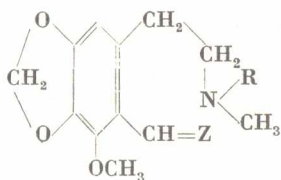
I



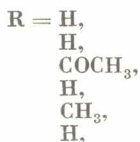
II



Wie es aus den Strukturformeln hervorgeht, steht die Aminocarbonolform mit der quartären Ammoniumhydroxydform im Verhältnis der *Anionotropie*, mit der Aminoaldehydform dagegen im Verhältnis der *Prototropie*; eine derartige dreifache Tautomerie vereinigt also die beiden Grundtypen der Tautomerie.

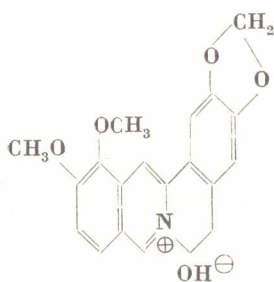


III

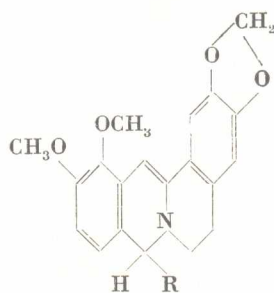


NESSMEJANOW und KABATSCHNIK [1] haben bewiesen, daß die Fähigkeit einer Substanz zweier (oder mehrerer) möglichen Strukturformeln gemäß zu reagieren, noch nicht unbedingt bedeutet, daß alle, diesen Strukturformeln entsprechenden Molekelarten auch in der Tat vorhanden, d. h. daß die einzelnen Tautomeren rein darzustellen sind oder wenigstens ihre Anwesenheit in dem Gleichgewichtsgemisch nachzuweisen ist.

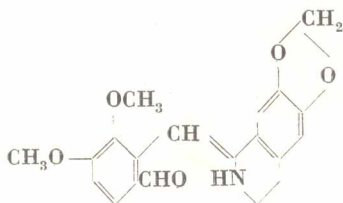
Es erhebt sich die Frage, inwiefern man im Falle der betrachteten Aminocarbinole berechtigt ist, die Existenz der drei tautomeren Formen anzunehmen bzw. welche Faktoren die größere Stabilität der einen oder anderen tautomeren Form bedingen. Meine diesbezüglichen Versuche, die ich mit meinen Mitarbeitern K. HARSÁNYI, J. KÖRÖSI und MARIETTA MARTOS-BÁRCZAI gemeinsam unternommen habe [2—5], betreffen vor allem das Kotarnin sowie zwei, in der Literatur ebenfalls als dreifach tautomere Substanzen beschriebene, native Alkaloide: das Berberin (IV, Va, VI) und das Sanguinarin (VII, VIIIa, IX).



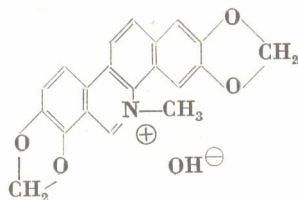
IV



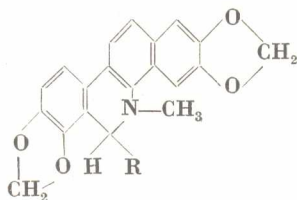
V



VI

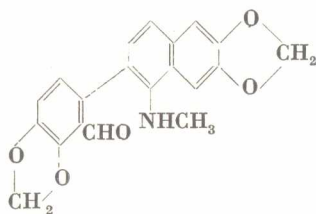


VII



VIII

R = OH (a), H (b), NHC_6H_5 (c),
 NHNHC_6H_5 (d), CH_2COOH (e)



IX

Das Kotarnin ist in saurer Lösung in Form des quartären Ammoniumions (I) vorhanden, in alkalischer Lösung jedoch entsteht die nicht ionisierte und in Wasser schwer lösliche Pseudobase — das Aminocarbinol (IIa). In nicht-polaren Lösungsmitteln existiert ebenfalls die Aminocarbinolform; in wäßriger Lösung oder in anderen polaren Lösungsmitteln besteht ein mobiles Gleichgewicht zwischen dem Aminocarbinol und dem quartären Ammoniumhydroxyd, das sich bei wachsender Verdünnung in Richtung zur Ammoniumbase, bei Zugabe von Hydroxylionen in Richtung zum Aminocarbinol verschiebt, wie HANTZSCH und KALB [6] mittels Leitfähigkeitsmessungen, DOBBIE, LAUDER und TINKLER [7] sowie SKINNER [8] mit Hilfe der UV-Absorptionsspektren eindeutig bewiesen haben.

Einige chemische Umwandlungen des Kotarnins wurden auf Grund der offenen Aminoaldehydform (IIIa) erklärt [9]. Die Einwirkung von Acylierungsmitteln auf das Kotarnin führt nämlich zu den von der Aminoaldehydform ableitbaren N-Acylderivaten, die Einwirkung von Alkylierungsmitteln zu quartären Ammoniumsalzen, was zu erlauben schien, auf die Anwesenheit einer sekundären Aminogruppe zu schließen; weiterhin bildet das Kotarnin mit verschiedenen nucleophylen Reagentien (Amino- sowie aktive Methyleneinheiten enthaltenden Verbindungen), mit denen die Aldehyde unter Wasseraustritt reagieren, ebenfalls Kondensationsprodukte.

Obwohl der Nachweis dieser Form auf spektroskopischem Wege nicht gelang, kann man sich dennoch vorstellen, daß die Aminocarbinol- und die Aminoaldehydform miteinander ein tautomeres Gleichgewicht eingehen (Ring-Ketten-Tautomerie), in welchem zwar die Aminocarbinolform vorherrscht, sich aber das Gleichgewicht infolge der Einwirkung verschiedener Reagentien in

Richtung der Aminoaldehydform verschiebt. Allerdings ist es denkbar, daß das Kotarnin nur in der Ringform existiert (und auf Grund der spektroskopischen Untersuchungen ist dies wahrscheinlicher) und daß gewisse Reagentien auch mit dieser Form unter Bildung der von der Aminoaldehydform ableitbaren Derivaten reagieren können [10].

Ebenso lassen sich auch die verschiedenen Derivate des Kotarnins in der cyclischen und der offenen Form aufschreiben; einige von ihnen leitet man auch heute noch von der Aminoaldehydform ab, bei anderen werden beide Möglichkeiten angegeben, ohne zugunsten der einen oder der anderen Form Stellung zu nehmen bzw. unter Annahme eines mobilen Gleichgewichtes zwischen beiden.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden von uns derartige Reaktionen des Kotarnins und verschiedener Kotarninderivate studiert, bei denen man entweder aus dem Eintreten der Reaktion oder aus der Struktur des Reaktionsproduktes auf die Existenz der Aminoaldehydform schließen kann. So untersuchten wir u. a. das Verhalten des Kotarnins gegenüber Natriumbisulfit und schwefliger Säure, worüber in der Literatur keine Angaben zu finden waren.

Wie wir auf der Konferenz für organische Chemie in Debrecen im September 1953 berichtet haben [11], wurde von uns beobachtet, daß sich das Kotarnin in der wäßrigen Lösung der äquivalenten Menge von Natriumbisulfit mit orangegelber Farbe auflöst, nach einigen Tagen oder schon nach Zugabe von überschüssigem, festem Natriumbisulfit hellgelbe, nadelförmige Kristalle ausfallen, die sich in Wasser nur nach längerem Schütteln oder Rühren wieder auflösen. Den Analysendaten gemäß ist die neue Verbindung unter Austritt von einem Mol Wasser aus dem Kotarnin und dem Natriumbisulfit entstanden, es ist also nicht ein aus der Aminoaldehydform ableitbares Additions-, sondern ein *Kondensationsprodukt*. Da das Kotarnin in saurer Lösung in der quartären Ammoniumform reagiert, darf man wohl annehmen, daß durch Einwirkung des sauer reagierenden Natriumbisulfits zuerst das in Wasser gut lösliche quartäre Ammoniumsalz (Ib) entsteht. Die langsame Kristallisation und die langsame Auflösung der entstandenen Kristalle in Wasser erlaubte es, auf einen analogen Vorgang zu schließen, der sich in der gegenseitigen Isomerisierung der quartären Ammoniumform und der Aminocarinolform des Kotarnins sowie in der isomeren Umwandlung zwischen dem Kotarnincyanid (Ic) und dem 1-Cyanhydrokotarnin (IIb) abspielt; für die ausgefallenen Kristalle nahmen wir daher die Struktur des hydrokotarnin-1-sulfonsauren Natriums (IIc) an. Die angenommene isomere Umwandlung versuchten wir mit Hilfe von Leitfähigkeitsmessungen nachzuweisen; nach Vermischen einer Lösung von Kotarninchlorid mit einer äquivalenten Natriumsulfitlösung zeigte jedoch die Leitfähigkeit des Gemisches bei konstanter Temperatur keine zeitliche Änderung. Daraus konnten wir die Schlußfolgerung ziehen, daß in der Lösung das Gleichgewicht völlig auf die Seite des quartären Ammoniumsalzes verschoben ist.

Durch Einleiten von Schwefeldioxyd in eine wäßrige Suspension von Kotarnin konnten wir nach vorübergehender Auflösung eine in Wasser ebenfalls schwer lösliche, kristalline Verbindung, wahrscheinlich die dem obigen Natriumsalz entsprechende freie Hydrokotarnin-1-sulfonsäure, darstellen.

Unsere Annahmen wurden durch die in den Forschungsinstituten für Kunstdünger und Pflanzenschutzmittel, bzw. für pharmazeutische Chemie, Moskau, ausgeführten IR- bzw. UV-spektroskopischen Untersuchungen im vollen Maße bestätigt. Die in Vaselineöllösung aufgenommenen IR-Spektren (Abb. 1.) der mit Natriumbisulfid bzw. Schwefeldioxyd erhaltenen kristallinen Verbindungen erwiesen sich als weitgehend identisch mit dem Spektrum des 1-Cyanhydrokotarnins und wichen von dem des Kotarninchlorids stark ab; unsere Verbindungen sind also in kristallinem Zustand in der Tat in Stellung 1 substituierte Hydrokotarninderivate.

In verdünnter wäßriger Lösung (1,5 mg/100 ml) ist das UV-Spektrum aller vier Verbindungen des gleichen Typs und mit der von SKINNER [8] angegebenen Kurve D identisch, was darauf hinweist, daß in einer so starken Verdünnung alle Verbindungen in Form quartärer Dihydroisochinoliniumsalze vorhanden sind. Der langsame Übergang unserer Verbindungen aus dem kristallinen in den gelösten Zustand und umgekehrt ist somit tatsächlich mit der oben angenommenen isomeren Umwandlung verbunden; andererseits ist ihre Bildung mit der cyclischen Kotarninstruktur gut vereinbar, wodurch sich die Annahme der Aminoaldehydform erübrigt.

Das Kotarnin liefert mit vielen Stickstoffverbindungen, mit denen Aldehyde unter Wasseraustritt reagieren, ebenfalls Kondensationsprodukte: mit aromatischen Aminen »Anile« [12, 13], mit Hydroxylamin ein »Oxim« [9], mit Säureamiden »Anhydrokotarnin-Verbindungen« [13, 14], mit Phenylhydrazin das von uns erstmalig dargestellte Phenylhydrazinderivat. Diese Reaktionen werden allgemein als Beweis für die Existenz der Aminoaldehydform des Kotarnins und die entstandenen Reaktionsprodukte als Derivate des 2-[β -N-Methylaminoäthyl]-benzaldehyds angesehen, obwohl DOBBIE, LAUDER und TINKLER [7] das UV-Spektrum des »Kotarninoxims« in Äther und Chloroform mit dem des Hydrokotarnins und des 1-Cyanhydrokotarnins als identisch gefunden haben. GENSLER [15] erwähnt die Möglichkeit der Ring-Ketten-Tautomerie, nimmt aber in der Frage der Struktur keine Stellung.

Im Rahmen unserer Untersuchungen haben wir das »Kotarninanil« der katalytischen Hydrierung unterworfen; die Verbindung nahm 1 Mol Wasserstoff mit großer Geschwindigkeit auf, aber statt des, auf Grund der offenkettigen Form (IIIb) zu erwartenden substituierten Phenylbenzylamins (X) erhielten wir in fast theoretischer Ausbeute Hydrokotarnin (IIId) und Anilin. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen erlitten auch das »Kotarninoxim«, das Phenylhydrazinderivat, der »Anhydrokotarninharnstoff« und schließlich das 1-Phtalimidohydrokotarnin [14], welches zweifellos eine Ringstruktur besitzt, eine

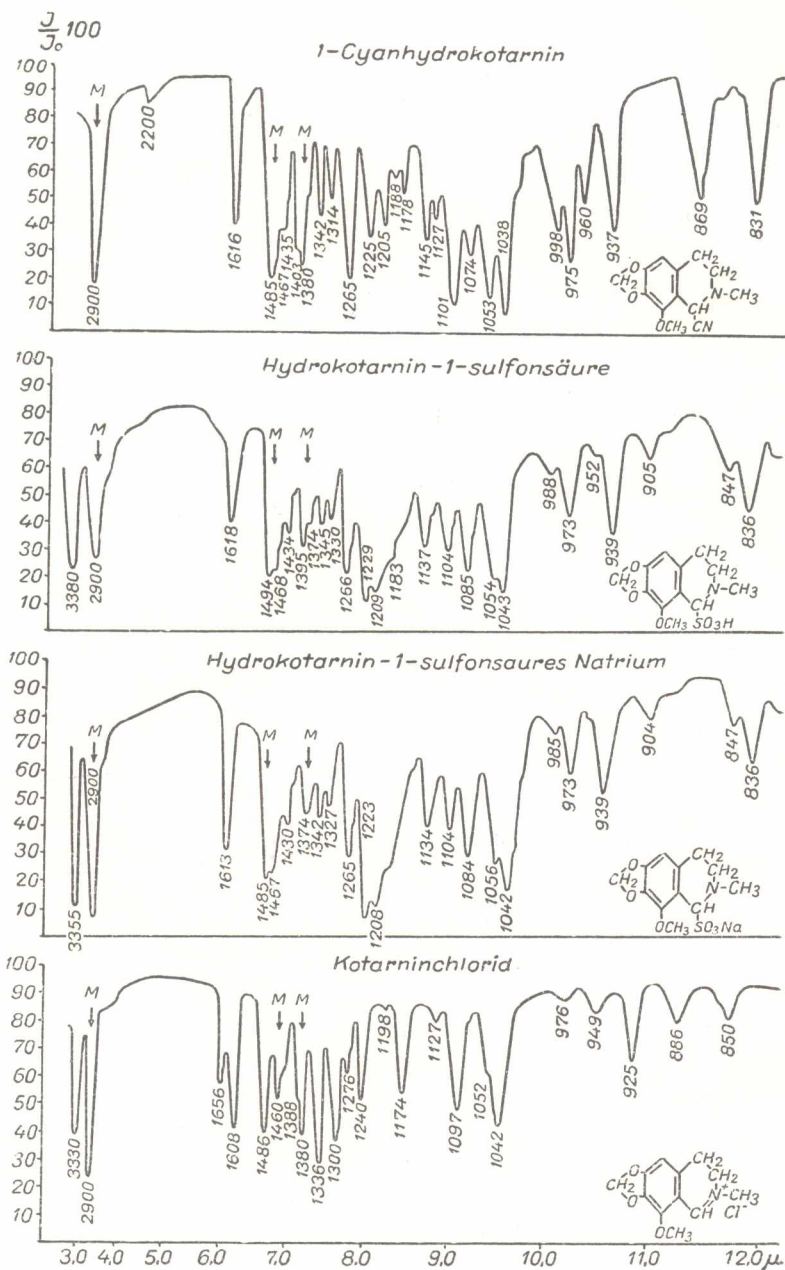
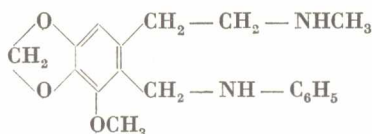


Abb. 1

hydrogenolytische Spaltung und lieferten neben Hydrokotarnin Ammoniak, Phenylhydrazin, Harnstoff bzw. Phtalimid. Die oben erwähnten Kotarninderivate zersetzen sich auch bei der Einwirkung von Natriumbisulfit sehr leicht, in diesem Falle entsteht aber statt des Hydrokotarnins in guter Ausbeute das hydrokotarnin-1-sulfonsaure Natrium.

Sowohl die Hydrogenolyse als auch die Zersetzung bei der Einwirkung von Natriumbisulfit lassen sich am einfachsten auf Grund der cyclischen Struktur (IIe—i) erklären. Dies haben wir übrigens auch auf UV-spektroskopischem Wege bewiesen; das UV-Spektrum der benzolischen Lösung dieser Verbindungen zeigt kein für eine mit einem aromatischen Ring konjugierte Doppelbindung charakteristische Absorptionsmaximum. Die Ringstruktur für das »Oxim« wird auch dadurch bestätigt, daß dieses neben dem in der Literatur beschriebe-



X

nen Monohydrochlorid [9] auch ein Dihydrochlorid bildet und seine Hydrierung — ähnlich der des »Anils« — sehr schnell verläuft; das N-Benzoylkotarninoxim [13], welches zweifellos eine offenkettige Verbindung und somit ein echtes Oxim darstellt, konnte unter den gleichen Bedingungen nicht hydriert werden.

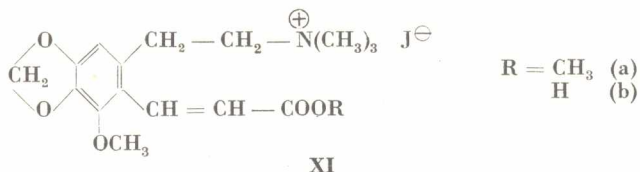
Diese Kondensationsprodukte des Kotarnins stellen demnach in Stellung 1 substituierte Hydrokotarninderivate dar und ihre Labilität erscheint auf Grund der geminalen Diaminstruktur als selbstverständlich; ihre Bildung steht mit der Ringstruktur des Kotarnins in gutem Einklang und erfordert nicht die Annahme der Aminoaldehydform.

Das Kotarnin reagiert mit Essigsäureanhydrid unter Bildung von 6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-[β -(N-acetyl-methyl-amino)-äthyl]-zimtsäure, »Acetylhydrokotarninessigsäure« (IIIc) [16, 17]. Diese Reaktion wird als Beweis für die Existenz der Aminoaldehydform des Kotarnins angesehen.

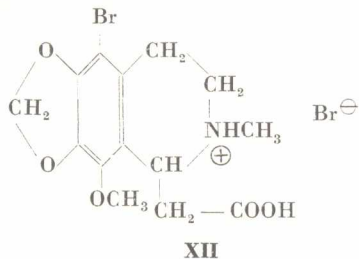
Durch Kochen der »Acetylhydrokotarninessigsäure« mit verdünnter Salzsäure konnte man in schlechter Ausbeute zu dem salzsauren Salz der »Hydrokotarninessigsäure« gelangen [16], aus dem AHLERS [18] mittels Silberoxyd das Silbersalz und aus diesem mittels Schwefelwasserstoff die freie »Hydrokotarninessigsäure« darstellte. MASLENNIKOWA und LASUREWSKI haben diese Verbindung auch direkt aus Kotarnin mit der DOEBNER-Reaktion dargestellt [19].

Nach AHLERS entsteht in der Reaktion des Methylesters der »Hydrokotarninessigsäure« mit Methyljodid neben dem jodwasserstoffsäuren Salz des Esters [6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-(β -dimethylamino-äthyl)-zimtsäure-

methylester]-jodmethylat (XIa). Auf Grund dieser Befunde wird die »Hydrokotarninessigsäure« in der Literatur als 6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-[β -methylamino-äthyl]-zimtsäure (IIIId) bezeichnet und die tautomere Ringformel (IIj) außer acht gelassen.



Zwecks Aufklärung ihrer Struktur haben wir zuerst versucht, die »Hydrokotarninessigsäure« der Reduktion zu unterwerfen; aber die Reduktion, die im Falle der acetylierten Säure glatt verläuft [18], konnte hier weder durch katalytische Hydrierung noch mittels 3%igen Natriumamalgams bewerkstelligt werden. Obwohl die Verbindung keinen Wasserstoff aufnimmt, reagiert sie mit Brom sehr leicht; der Bromgehalt des Reaktionsproduktes (bestimmt durch Kalischmelze oder nach der Methode von CARIUS) entsprach der Aufnahme von zwei Bromatomen; ein Bromatom ist jedoch in ionischem Zustand zugegen und kann in wäßriger Lösung mit Silbernitrat direkt titriert werden. Während



also das offenkettige N-Acetylderivat mit Brom ein Additionsprodukt liefert [18], spielt sich bei der »Hydrokotarninessigsäure« eine Substitution ab, die auch beim Hydrokotarnin selbst sehr leicht in Stellung 5 verläuft; der entstehende Bromwasserstoff reagiert mit der Aminogruppe der Verbindung unter Salzbildung. Um die Verbindung zu identifizieren, stellten wir aus 5-Bromkotarnin mit der DOEBNERSchen Synthese die in Stellung 5 bromierte »Hydrokotarninessigsäure« dar; ihr bromwasserstoffsäures Salz (XII) erwies sich in jeder Hinsicht als identisch mit dem durch Bromierung der »Hydrokotarninessigsäure« dargestellten Produkt. Das Verhalten der »Hydrokotarninessigsäure« gegenüber der Hydrierung und der Bromierung kann nur auf Grund der Ringstruktur (IIj) erklärt werden; diese wurde ebenfalls durch die im Institut für physikalische Chemie der Technischen Universität ausgeführten UV-spektroskopischen Unter-

suchungen bewiesen. Während das Spektrum des Acetylderivates bei einer Wellenlänge von $330\text{ m}\mu$ das charakteristische Absorptionsmaximum der Styrol-derivate enthält, zeigen die »Hydrokotarninessigsäure« und ihr salzsaures Salz eine größenordnungsmäßig geringere Absorption und bei der erwähnten Wellenlänge gar kein Absorptionsmaximum. (Abb. 2.)

Die »Hydrokotarninessigsäure« stellt somit nicht die 6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-(β -methylaminoäthyl)-zimtsäure, sondern das 2-Methyl-8-

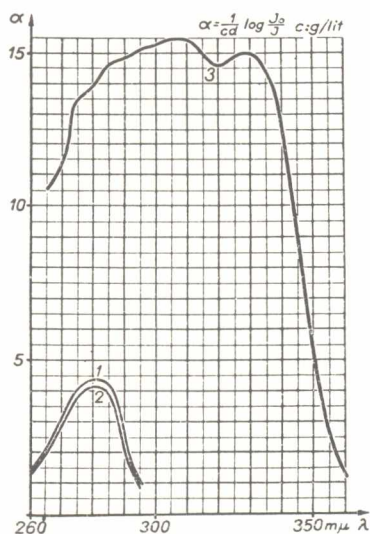


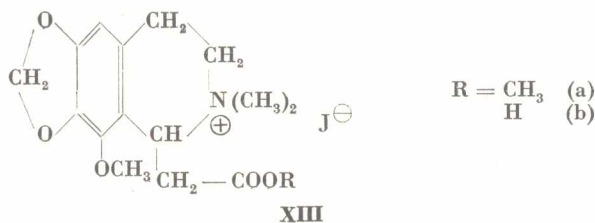
Abb. 2

-methoxy-6,7-methylenedioxy-1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, kurz: die 1-Hydrokotarnylelessigsäure dar.

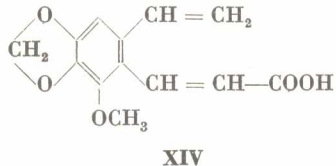
Durch Erhitzen der Verbindung mit Essigsäureanhydrid erhielten wir die offenkettige N-Acetylverbindung, die Entstehung offenkettiger N-Acylderivate kann also auch beim Kotarnin nicht als Beweis für die Anwesenheit einer sekundären Aminogruppe betrachtet werden.

Aus dem Methylester der 1-Hydrokotarnylelessigsäure stellten wir durch Einwirkung von Methyljodid das von AHLERS beschriebene, bei 119°C schmelzende Jodmethylat dar. Die nähere Untersuchung dieser Verbindung zeigte, daß ihre Eigenschaften mit der von AHLERS angegebenen Formel (XIa) nicht zu vereinbaren sind; beim Kochen mit Lauge spaltet sich kein Trimethylamin ab und die Analysendaten lassen auf die Struktur eines durch Aufnahme von einem Mol Methyljodid entstandenen, cyclischen Jodmethylats (XIIIa) schließen. Die cyclische Struktur der Verbindung wurde von uns auf indirektem Wege bewiesen; das jodwasserstoffsäure Salz des beim Kochen mit Lauge aus ihr

gewonnenen Produktes (IIIe) ist nicht identisch mit der aus 1-Hydrokotarnyl-essigsäure durch Aufnahme von einem Mol Methyljodid entstandenen Verbindung (XIIIb).



Es ist uns auch gelungen, das der von AHLERS angegebenen Formel entsprechende, durch Aufnahme von 2 Mol Methyljodid entstehende, offenkettige [6-Methoxy-4,5-methylendioxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-zimtsäuremethyl-ester]-jodmethylat sowohl aus dem ringförmigen Jodmethylat als auch aus dem 1-Hydrokotarnylessigsäuremethylester selbst durch Einwirkung von überschüssigem Methyljodid und Lauge zu gewinnen. Diese Verbindung schmilzt bei 199–200° C; beim Kochen mit Lauge spaltet sich aus ihr Trimethylamin ab, und die aus der alkalischen Lösung beim Ansäuern ausfallende stickstofffreie Säure gibt mit der von RODIONOW und TSCHENZOWA [20] beschriebenen 2-Vinyl-4,5-methylendioxy-6-methoxy-zimtsäure (XIV) keine Schmelzpunkts-erniedrigung.



Die Struktur des aus 1-Hydrokotarnylessigsäure durch Aufnahme von einem Mol Methyljodid entstehenden cyclischen (XIIIb) bzw. des in Gegenwart von Lauge bei Einwirkung von Methyljodid im Überschuß sich bildenden offenkettigen Jodmethylats (XIb) wird durch ihr Verhalten beim Kochen mit Lauge und ihre Analysendaten bewiesen.

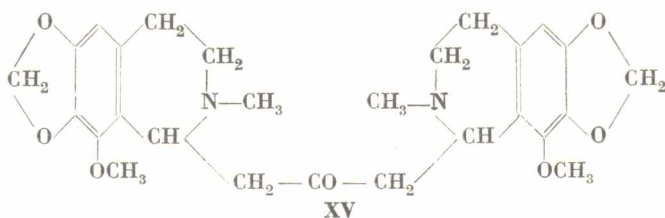
Bei der Einwirkung von Methyljodid entsteht also in der ersten Reaktionsstufe das cyclische Jodmethylat; das offenkettige quartäre Ammoniumsalz bildet sich infolge einer sich sekundär abspielenden Ringspaltung.

Als der am meisten überzeugende Beweis für das Auftreten einer Ring-Kettentautomerie bei dem Kotarnin und seinen Derivaten wird in der Literatur [21] die Existenz von zweierlei Kondensationsprodukten des Kotarnins mit Aceton betrachtet.

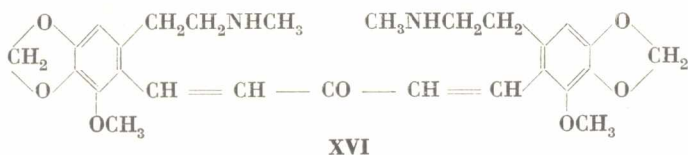
Die Reaktion des Kotarnins mit Aceton wurde zuerst von LIEBERMAN und KROPF untersucht [17]; durch Einwirkung von Aceton auf Kotarnin in Gegenwart von gesättigter Sodalösung haben sie einen bei 83° C schmelzenden

kristallinen Stoff erhalten, für den sie die offenkettige Struktur des Kotarnylidenacetons (III_f) und die cyclische des 1-Hydrokotalnylacetons (II_k) gleichermaßen als möglich hielten.

DEY und KANTAM [22] haben die Reaktion in äthylalkoholischer Lösung ausgeführt und dabei eine bei 150—151° C schmelzende Verbindung erhalten, die sie auf Grund der Analysendaten und der chemischen Eigenschaften als 1,3-Di-(1-hydrokotalnyl)-aceton (XV) beschrieben haben.



Von der durch LIEBERMAN und KROPF erhaltenen, bei 83° C schmelzenden Substanz behaupteten DEY und KANTAM (auf Grund von Analysendaten und Molekulargewichtsbestimmungen, die aber in ihrer Arbeit nicht mitgeteilt sind), daß diese ebenfalls eine durch Einwirkung von 2 Molekeln Kotarnin auf eine Molekel Aceton entstandene, aber offenkettige Verbindung, das Dikotalnyliden-aceton (XVI), sei.



Diese Behauptung begründeten sie vor allem damit, daß sich die bei 83° C schmelzende Substanz beim Umkristallisieren aus heißem Alkohol in die bei 151° C schmelzende Verbindung umwandelte. Derart glauben sie für die Ring-Ketten-Tautomerie des Kotarnins und der Kotarninderivate einen unbezweifelbaren Beweis erstattet zu haben, was auch von der späteren Literatur übernommen wurde.

MASSLENNIKOWA und LASUREWSKI [19] haben das Kotarnin mit Acetondicarbonsäure bzw. mit Acetessigsäure zur Reaktion gebracht und dadurch bei 83° C bzw. 156° C schmelzende Verbindungen erhalten; diese Synthesen beweisen ohne Zweifel, daß eine der Verbindungen das Kondensationsprodukt von zwei Molekeln Kotarnin mit einer Molekel Aceton, die andere das von einer Molekel Kotarnin mit einer Molekel Aceton ist, ihre Schmelzpunkte sind jedoch — offenbar irrtümlich — in der Mitteilung vertauscht, wie wir nach Wiederholung der Versuche festgestellt haben. Beide Verbindungen wurden von MASSLENNIKOWA und LASUREWSKI in der offenen, Kotarnyliden-Form aufgeschrieben.

Zum Zwecke der endgültigen Aufklärung ihrer Struktur stellten wir beide Verbindungen dar. Die in benzolischer Lösung unternommenen kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungen haben erwiesen, daß das bei 83° C schmelzende Produkt durch Reaktion von je einer Molekel Kotarnin und Aceton entstanden ist, die nach DEY und KANTAM bei 151° C schmelzende Substanz (deren Schmelzpunkt wir übrigens durch wiederholtes Umkristallisieren auf 162° C erhöhen konnten) dagegen das Kondensationsprodukt von zwei Molekeln Kotarnin mit einer Molekel Aceton darstellt. Dies wird weiterhin auch dadurch bestätigt, daß wir durch Einwirkung von Kotarnin auf die bei 83° C schmelzende Verbindung in molarem Verhältnis in Alkohol, diese unter Gewichtserhöhung mit 73%iger Ausbeute in die höherschmelzende Substanz umwandeln konnten.

Die Umwandlung der bei 83° C schmelzenden Substanz in die bei 151° C schmelzende bei Einwirkung von Alkohol ist somit keine Isomerisierung, sondern eine Disproportionierung; aus zwei Molekeln der bei 83° C schmelzenden Verbindung spaltet sich unter Bildung der höher schmelzenden eine Molekel Aceton ab.

Um zwischen der offenkettigen und der cyclischen Struktur der Verbindungen zu entscheiden, haben wir — wie auch im Falle der 1-Hydrokotarnyl-essigsäure — ihr Verhalten gegenüber der katalytischen Hydrierung und der Bromierung untersucht. In Gegenwart von Palladium-Tierkohle konnte bei keiner der Verbindungen die Aufnahme von Wasserstoff erzwungen werden. Bei der Bromierung spielte sich bei beiden Verbindungen keine Addition, sondern eine Substitution in Stellung 5 ab, was nur auf Grund einer cyclischen Struktur der Verbindungen zu verstehen ist. Das 1-(5-Brom-hydrokotarnyl)-aceton bzw. sein bromwasserstoffsäures Salz wurde zwecks Identifizierung auch aus 5-Bromkotarnin und Aceton dargestellt; die beiden, auf verschiedenen Wegen gewonnenen Substanzen erwiesen sich auf Grund des Mischschmelzpunktes als identisch.

Auch die im Chemischen Institut der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften ausgeführten IR spektroskopischen Untersuchungen sprechen für die cyclische Struktur der bei 83° C schmelzenden Substanz; das in Chloroformlösung aufgenommene Spektrum (Abb. 3) zeigt das für die Oxo-Gruppe charakteristische Maximum bei einer Wellenzahl von 1715, was die Existenz einer, mit der Oxo-Gruppe konjugierten Doppelbindung, also die offenkettige Struktur ausschließt; weiterhin ist im Spektrum die bei primären und sekundären Aminen hervortretende, für die NH-Gruppe charakteristische Frequenz (bei Wellenzahlen zwischen 3270—3460 bzw. im Falle einer Wasserstoffbrücke zwischen 3050—3550) nicht zu finden.

Sowohl aus der bei 83° C als auch aus der bei 162° C schmelzenden Substanz gelang es uns, je ein offenkettiges und cyclisches Jodmethylat darzustellen. In der ersten Reaktionsstufe bilden sich also auch hier die cyclischen Jodmethylate, und die quartären Ammoniumsalze mit offener Kette entstehen

infolge einer sich sekundär abspielenden Ringspaltung, genauso wie im Falle der 1-Hydrokotarnylelessigsäure.

Auf Grund unserer Untersuchungen können wir zusammenfassend feststellen, daß alle Kotarninderivate, bei denen man prinzipiell eine Ring-Ketten-Tautomerie annehmen kann, in Wirklichkeit eine cyclische Struktur besitzen und daß die von der hypothetischen Aminoaldehydform ableitbaren, offenkettigen Derivate (quartäre Ammoniumsalze, N-Acylderivate) auf dem Wege über eine nachträgliche Ringspaltung entstehen. Alle Reaktionen des Kotarnins

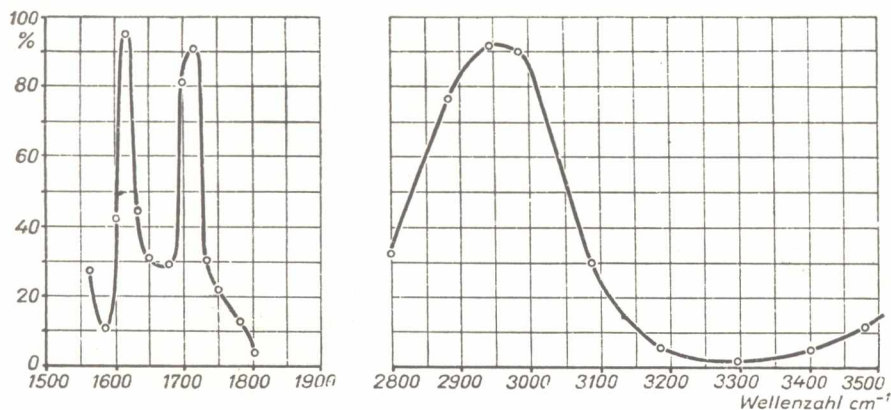


Abb. 3.

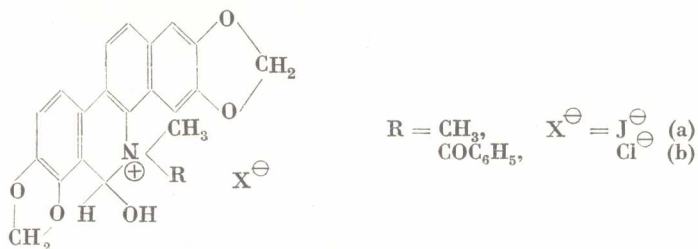
können auf Grund der cyclischen Struktur gedeutet werden, viele Reaktionen sogar nur auf Grund einer solchen. Die Existenz der Aminoaldehydform des Kotarnins konnte also experimentell nicht begründet werden.

Ähnliche Ergebnisse lieferten auch unsere Untersuchungen mit dem Berberin und dem Sanguinarin.

Vom Berberin sind zwei feste, desmotrope Formen bekannt: das Aminocarinol und die quartäre Ammoniumbase [8]. Es ist GADAMER [23] nicht gelungen, aus dem Berberin ein N-Methyl- oder ein N-Benzoylderivat darzustellen, offenbar weil das zwischen den beiden Ringen eingelagerte Stickstoffatom einer starken Hinderung unterworfen ist; er begründete die Existenz der Aminoaldehydform ausschließlich auf der Tatsache, daß das Berberin mit Hydroxylamin »Berberinaloxim« und mit p-Aminodimethylanilin »Berberinaldimethylaminoanil« liefert. Wir haben festgestellt [24], daß diese Derivate — analog den entsprechenden Derivaten des Kotarnins — bei der katalytischen Hydrierung eine Hydrogenolyse zu Dihydroberberin (Vb) erleiden, d. h. daß sie eine cyclische Struktur (Vc bzw. Vd) besitzen.

Die Hydrogenolyse der Kondensationsprodukte des Sanguinarins mit Anilin bzw. mit Phenylhydrazin lieferte Hydrosanguinarin (VIIIb) und das Kondensationsprodukt mit Malonsäure nahm bei der katalytischen Hydrierung keinen Wasserstoff auf; d. h. allen diesen Produkten ist eine cyclische Struktur

(VIIIc, VIIIId bzw. VIIIE) eigen [25]. Es ist uns weiterhin gelungen, aus dem Sanguinarin durch Aufnahme von einem Mol Methyljodid ein cyclisches Jod-methylat (XVIIa) und durch Erwärmen mit Benzoylchlorid ein ebenfalls cyclisches Additionsprodukt (XVIIb) darzustellen; im Falle des Sanguinarins

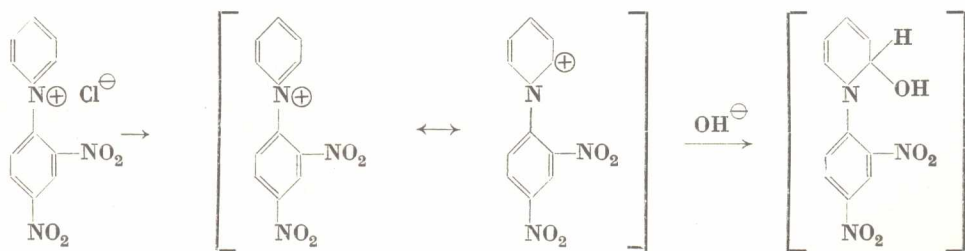


XVII

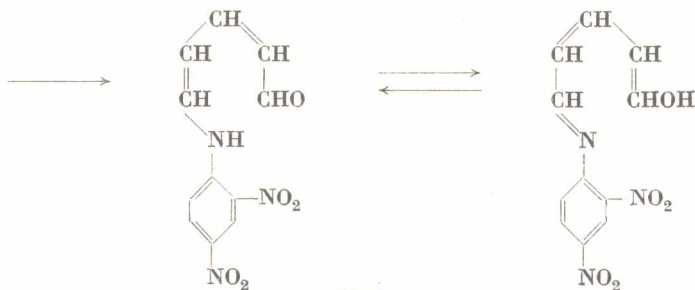
führen also nicht einmal die Alkylierung und die Acylierung zu Derivaten, die sich von der Aminoaldehydform ableiten.

Beim N-Methylpyridiniumhydroxyd [6] ist die quartäre Ammoniumbase die stabilste Form; hier ist nicht nur die Aminoaldehydform nicht nachweisbar, auch auf die Existenz der Aminocarinolform kann man nur indirekt schließen, und zwar daraus, daß das N-Methylpyridiniumhydroxyd zu N-Methyl-2-pyridon oxydierbar ist [26].

Aus der Literatur sind aber auch solche Pseudobasen bekannt, bei welchen allein die Aminoaldehydform stabil ist, und die Existenz der beiden cyclischen Tautomeren bisher nicht nachzuweisen war; eine solche ist z. B. die aus dem 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid (XVIII) bei der Einwirkung von Alkalien erhaltene Verbindung XIX [27].

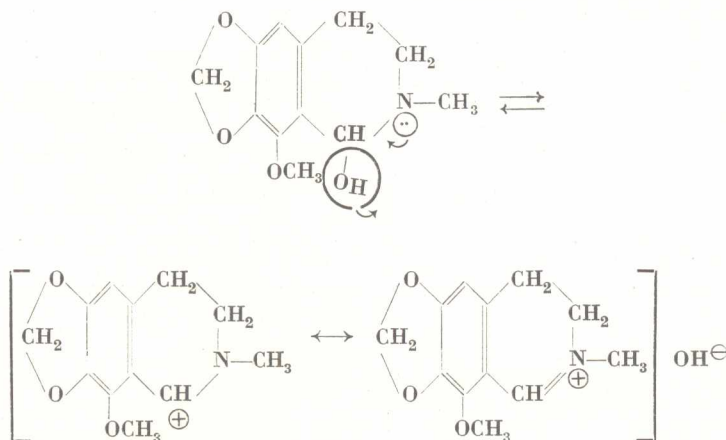


XVIII



XIX

Bisher ist also kein einziges pseudobasisches heterocyclisches Aminocarbinol bekannt, bei dem es gelungen wäre, alle möglichen tautomeren Formen nachzuweisen; im besten Falle konnte man entweder die Existenz der beiden Glieder des anionotropen Systems oder die der beiden Glieder des prototropen Systems experimentell verifizieren. Es ist offenbar, daß die Anionotropie durch andere strukturelle Eigenschaften als die Prototropie gefördert wird und daß die Elektronenaffinität des Substituenten am Stickstoffatom (bei gleichem Ringsystem, sonst identischen Substituenten und gleichen Versuchsbedingungen) eine entscheidende Rolle spielen muß, ob die eine oder die andere von beiden in Vordergrund tritt. Die elektronenabstoßende Wirkung der Methylgruppe (z. B. im Falle des Kotarnins) festigt die Bindung zwischen dem Stickstoffatom und dem benachbarten Kohlenstoffatom des Ringes und erleichtert zugleich die Abspaltung der Hydroxylgruppe in Form eines Anions; infolge der Ausbildung eines mesomeren Kations stabilisiert sich der Ring, und die Anionotropie tritt in Vordergrund. Die stark elektronenanziehende 2,4-Dinitrophenyl-



gruppe dagegen lockert die Bindung zwischen dem Stickstoff- und dem benachbarten Kohlenstoffatom, erleichtert dadurch die Öffnung des Ringes bzw. ermöglicht das Auftreten der Prototropie.

Man kann jedoch annehmen, daß irgendein in bezug auf seine Elektronenaffinität zwischen der Methyl- und der 2,4-Dinitrophenylgruppe stehender Substituent das gleichzeitige Auftreten der Anionotropie und der Prototropie und damit die gleichzeitige Existenz aller drei tautomeren Formen ermöglichen könnte. Unsere weiteren Versuche in dieser Richtung sind im Gange.

Wir sprechen den Kandidaten der chemischen Wissenschaften Herrn JU. N. SCHEINKER, Frau L. I. OBOLENSKAJA, Herrn G. VARSÁNYI und Herrn J. PLIVA für die Aufnahme und Auswertung der IR- und UV-Spektren, Fr. I. BATTA und Frau CL. SIMON-ORMAI für die Ausführung der Mikroanalysen, Frau S. KRAKOVICZER und Herrn G. VADÁSZ für ihre wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche unseren aufrichtigen Dank aus.

Zusammenfassung

Es wird die Eigenart der allgemein angenommenen dreifachen Tautomerie der heterocyclischen pseudobasischen Aminocarbinole als gleichzeitiges Vorhandensein von Anionotropie und Prototropie hervorgehoben und eine elektronentheoretische Deutung der Untersuchungsergebnisse an Kotarnin, Berberin und Sanguinarin, so wie einiger aus der Literatur bekannten Tatsachen versucht.

Literatur

1. NESSMEJANOW, A. N.—KABATSCNIK, M. I. (*A. H. Несмеянов—М. И. Кабачник*): Журнал общей химии. **25**, 41 (1955).
2. BEKE, D.—MARTOS-BÁRCZAI, M.: Magyar Kémiai Folyóirat. **62**, 159 (1956).
3. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.: Magyar Kémiai Folyóirat. **62**, 201 (1956).
4. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—KÖRÖSI, J.: Magyar Kémiai Folyóirat. **62**, 204 (1956).
5. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.: Magyar Kémiai Folyóirat. **62**, 298 (1956).
6. HANTZSCH, A.—KALB, M.: Ber. **32**, 3109 (1899).
7. DOBBIE, J. J.—LAUDER, A.—TINKLER, CH. K.: J. Chem. Soc. **83**, 598 (1903); **85**, 121 (1904).
8. SKINNER, B.: J. Chem. Soc. 1950, 823.
9. ROSER, W.: Ann. **249**, 156 (1888); **254**, 334 (1889).
10. ELDERFIELD, R. C.: Heterocyclic Compounds IV. 456 (New York 1952).
11. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—MARTOS-BÁRCZAI, M.—PONGOR, G.—SZÁNTAY, Cs.: Mitteilungen der Forschungsinstitute der chemischen Industrie. **IV.**, 28 (1954).
12. FREUND, M.—BECKER, F.: Ber. **36**, 1527 (1903).
13. DEY, B. B.—KANTAM, P. L.: J. Indian chem. Soc. **12**, 421 (1935).
14. HOPE, E.—ROBINSON, R.: J. Chem. Soc. **99**, 2114 (1911).
15. GENSLER, W. J. in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds. **IV.** 462 (1952).
16. BOWMAN, W.: Ber. **20**, 2431 (1887).
17. LIEBERMAN, C.—KROPF, F.: Ber. **37**, 211 (1904).
18. AHLERS, W.: Ber. **38**, 2873 (1905).
19. MASSLENNIKOWA, W. A.—LASUREWSKI, G. W. (*В. А. Масленникова—Г. В. Лазуревский*): Доклады Академии Наук СССР. **72**, 305 (1950).
20. RODIONOW, W. N.—TSCENZOWA, M. G. (*В. Н. Родионов—М. Г. Ченцова*): Журнал общей химии. **23**, 1849 (1953).
21. GENSLER, W. J. in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds. **IV.**, 465 (1952).
22. DEY, B. B.—KANTAM, P. L.: J. Indian chem. Soc. **12**, 430 (1935).
23. GADAMER, J.: Arch. Pharm. **243**, 31 (1905).
24. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—KNIRSCH, G.: Unveröffentlichte Versuche.
25. BEKE, D.—MARTOS-BÁRCZAI, M.: Unveröffentlichte Versuche.
26. DECKER, H.: J. pr. Chem. (2) **47**, 28 (1893).
27. ZINCKE, TH.: Ann. **330**, 403 (1913); **361** (1904)

Dénes BEKE, Budapest, XI. Budafoki út 4.

I N D E X

CSÚRÖS, Z.—PETRÓ, J.: Examination of the Autoxidation of Ascorbic Acid	3
PROSZT, J.—POÓS, L.: Polarocoulombmetrie, eine neue Methode der Konzentrationsbestimmung	25
ERDEY, L.: Untersuchungen mit Hilfe der derivativen Thermogravimetrie	35
BEKE, D.: Beiträge zur Tautomerie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarinole	51
KONCZ, I.—Mrs. KONCZ-DÉRI, M.: Formation of the Delta-Phase by Oxidation of α -Titanium	67
Recensio: P. GOMBÁS, Statistische Behandlung des Atoms (Z. Gyulai)	89

6. sz. melléklet

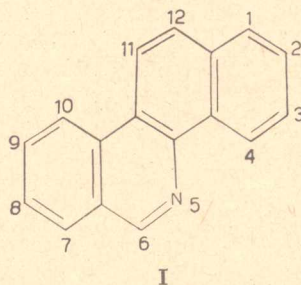
Beke D., B.Bárczai M., Tóke L.: Adatok a szangvi-
narin kémiajához.
M.Kém.Folyóirat 64. 125 /1958/.

Adatok a szangvinarin kémiaiájához

BEKE DÉNES, B. BÁRCZAI MARIETTA és TŐKE LÁSZLÓ

A szangvinarin nevű alkaloidot Dana¹ fedezte fel 1829-ben a *Sanguinaria canadensis* L. gyökerében; később egyéb növényekben (*Chelidonium majus* L.², *Stylophorum diphyllum* Nutt³, *Glaucium fimbriigerum*⁴ stb.) is megtalálták, ezekben azonban csak igen kis mennyiségben, egy sereg egyéb alkaloiddal együtt fordul elő, ezért tiszta állapotban való elkülönítése igen nagy nehézségekbe ütközik⁴⁻⁷. Szerkezetének felderítése és a közte és a kelidonium-alkaloidok között fennálló genetikai kapcsolatok tisztázása főleg Gadamer és munkatársai^{5, 8}, Bruchhausen és Bersch^{9, 10}, valamint Späth és Kuffner^{11, 12} érdeme.

A szangvinarinban és a kelidonium-alkaloidokban az α -naftofenantridin-váz (I) fordul elő. A



¹ Dana : Mag. Pharm., 23. 1829. 125.

² E. Schmidt : Arch. Pharm., 231. 1893. 136.

³ J. O. Schlotterbeck und H. C. Watkins : Ber., 35. 1902. 7.

⁴ R. A. Kononova, Sz. Ju. Junuszov és A. P. Orehov : Zsurn. Obscs. Him., 9. 1939. 1939.

⁵ J. Gadamer és A. Stichel : Arch. Pharm., 262. 1924. 488.

⁶ E. Späth und F. Kuffner : Ber., 64. 1931. 1123.

⁷ J. Slavik és L. Slavikova : Collection Czechoslov. Chem. Commun., 20. 1955. 21.

⁸ J. Gadamer és munkatársai : Arch. Pharm., 262. 1924. 452.

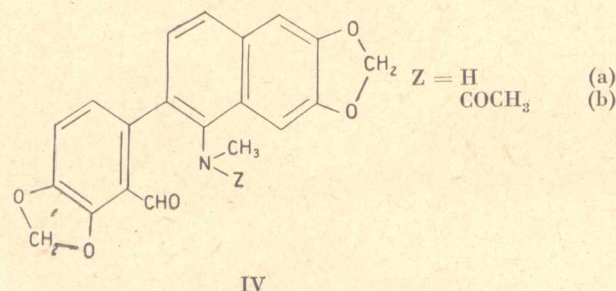
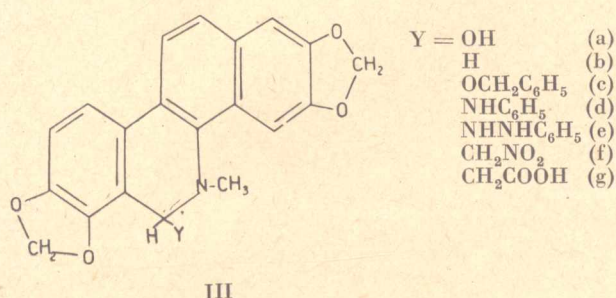
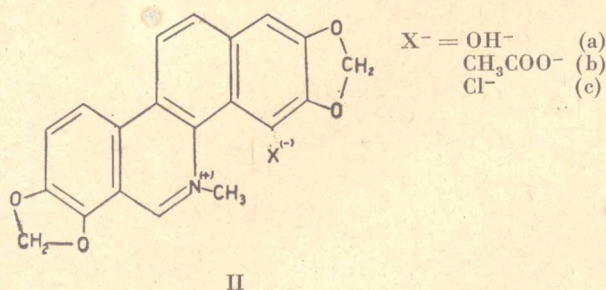
⁹ F. Bruchhausen und H. W. Bersch : Ber., 63. 1930. 2520.

¹⁰ F. Bruchhausen und H. W. Bersch : Ber., 64. 1931. 947.

¹¹ E. Späth und F. Kuffner : Ber., 64. 1931. 370.

¹² E. Späth und F. Kuffner : Ber., 64. 1931. 2034.

szangvinarin-bázis szerkezetét az irodalom^{13, 14} — a kotarnin és a berberin analógiájára — három tautomer képlettel: a IV. r. ammóniumhidroxid- (II a), az aminokarbinol- vagy pszeudobázis (IIIa) és az aminoaldehyd-formával (IV a) tünteti fel.



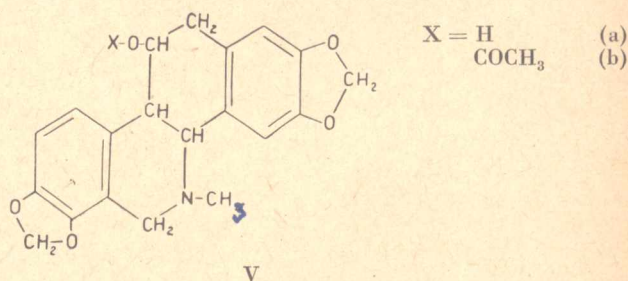
Nyeszmejanov és Kabacsnik¹⁵ kimutatta, hogy ha valamely anyag két (vagy több) szerkezeti képletnek megfelelően képes reagálni, az nem jelenti okvetlenül azt, hogy valamennyi, e szerkezeti képleteknek megfelelő molekulaféleség valóban létezik, elkülöníthető, vagy legalábbis jelenléte az egyensúlyi elegyben kimutatható.

Felvetődik a kérdés, mennyiben jogos a szangvinarin esetében a hármas tautomeria feltételezése. Bartek és Šantavý¹⁶ polarográfiás vizsgálataik alapján kétségbe vonja az aminokarbinol-forma létezését és azt állítja, hogy lúgos közegben az aminoaldehyd-forma van jelen. A polarográfiás vizsgálatok — véleményünk szerint — e kérdésben nem tekinthetők döntőnek, minthogy egyrészt nem egyértelműek, másrészt a szerzők abból a nem helytálló feltevésből indulnak ki¹⁷, hogy az aminokarbinol-forma — a pszeudocianidhoz hasonlóan — polarográfiásan nem redukálható. A kotarninnal

kapcsolatos vizsgálataink¹⁸⁻²¹ azt bizonyították, hogy sem a kísérleti tények, sem elméleti megfontolások²² nem teszik szükségessé az aminoaldehyd-forma feltételezését. Ahhoz, hogy a kérdést a szangvinarinnal kapcsolatban is tisztázhassuk, mindenképp szangvinarint kellett előállítanunk, minthogy kereskedelmi forgalomban nem kapható.

Szangvinarin előállítása

A szangvinarint tartalmazó növények közül hazánkban egyedül a Chelidonium majus L. (vérehulló fecskefű) fordul elő, ebből történő elkülönítése azonban — a fentebb már említett nehézségek folytán — nem jöhetett számításba. Gadamer⁸ a Chelidonium majusban viszonylag nagy mennyiségben előforduló és abból tiszta állapotban jól elkülöníthető kelidoninból (Va), illetve annak O-acetilszármazékából (Vb) négy H-atom és 1 molekula víz elvonása útján, 3 lépésben szangvinarinhoz jutott el. Az O-acetilkeldonint Hg(II)-acetáttal a mind ez ideig nem tisztázott szerkezetű



„didehidrokelidonin”-ná oxidálta; ez vizes-alkoholos oldatban forralva „anhydrididehidrokelidonin”-ná, vagyis hidroszangvinarinná (III b) alakult, mely újabb Hg(II)-acetátos oxidációnak alávetve szangvinarint szolgáltatott. Ez az eljárás rendkívül hosszadalmas és körülményes, preparatív célra nem használható, csupán szerkezetbizonyító jelentősége van.

Megvizsgáltuk, hogy nem lehetne-e az eljárást preparatív célokra alkalmassá tenni, vagy esetleg Hg(II)-acetát helyett más oxidálószerrel kényelmesebben és jobb termeléssel megvalósítani a kelidonin átalakítását szangvinarinná; mindkét irányú kísérleteink sikerrel jártak.

Megállapítottuk, hogy az O-acetilkeldonin átalakítása szangvinarinná Hg(II)-acetátos oxidációval három lépés helyett egy lépésben is végrehajtható kb. 60%-os termeléssel, ha oldószerként vizes ecetsav helyett etanol és butanol 1:1 arányú elegyét használjuk, és ha a Hg(II)-acetátot olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy mindkét oxidációs értéke kihasználódjék, tehát egészen fémhiga-

¹⁸ Beke D. és Martosné Bárczai M.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 159.

¹⁹ Beke D. és Harsányi K.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 201.

²⁰ Beke D., Harsányi K. és Kőrösi J.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 204.

²¹ Beke D. és Harsányi K.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 1956. 298.

²² Beke D.: Periodica Polytechnica, 1. 1957. 51.

¹³ Beilstein: Organische Chemie, E. II. 27. 614.

¹⁴ A. P. Orehov: Himija alkaloidov, 1955. 439. old.

¹⁵ A. N. Nyeszmejanov és M. I. Kabacsnik: Zsurn. Obscs. Him., 25. 1955. 41.

¹⁶ J. Bartek és F. Šantavý: Chem. Listy, 47. 1953. 1617.

¹⁷ E. Coufalik és F. Šantavý: Chem. Listy, 47. 1953. 1609.

tyig redukálódjék; nagyobb mennyiségű Hg(II)-acetát alkalmazása esetén igen sok magban mercurált termék is keletkezik. Célszerű a reakcióelegyet először 12 órán át szobahőfokon állni hagyni; ez alatt főképpen hidroszangvinarin keletkezik és Hg(I)-acetát válik ki kristályosan a reakciókeverékből; ez utóbbi végzi el további 6—8 órai forralás alatt a hidroszangvinarin dehidrogénezését szangvinarinná.

A kipróbált egyéb oxidálószeresek közül az ólom-tetraacetát, PbO_2 ecetsavas oldatban, NaOCl , KClO_3 és KJO_3 bonyolult reakciókeverékeket szolgáltatott, melyek hidroszangvinarin, szangvinarin, változatlan kiindulási anyag és kelidonin mellett oxikelidonint is tartalmaztak. MnO_2 -dal és FeCl_3 -dal savas közegben az O-acetilkeldonin nem reagált, égecetes CrO_3 pedig CO_2 -fejlődéssel járó, mélyreható elváltozást idézett elő. Alkalmas oxidálószernek bizonyult azonban a jódsav; segítségével az O-acetilkeldonint benzolos oldatban 73%-os termeléssel sikerült hidroszangvinarin és szangvinarin keverékévé (0,65 : 0,35) oxidálni; a hidroszangvinarin azután sósavas vizes-alkoholos oldatban FeCl_3 -dal közel elméleti termeléssel szangvinarinná oxidálható.

A szangvinarin kémiai viselkedése

A szangvinarin-bázist tisztítás céljából megpróbáltuk különböző oldószerekből átkristályosítani. Különösen szép kristályokat nyertünk benzil-alkoholból, piridinből, nitrobenzolból, azonban egyik esetben sem magát a szangvinarint kaptuk vissza; a szangvinarin mindhárom oldószerezrel kémiai reakcióba lépett: benzilalkoholból a szangvinarin benziléterre (6-benziloxi-hidroszangvinarin, IIIc), piridinből és nitrobenzolból pedig — az elemzési adatok szerint — a szangvinarin önmagával képezett éterének 2—2 mól oldószerezrel alkotott molekulavegyülete kristályosodott ki. A szangvinarin rendkívüli hajlandósága az éterképzésre, melyre már *Gadamer*²³ is nyomatékosan felhívta a figyelmet, csak a gyűrűs szerkezettel egyeztethető össze.

Az aminoaldehyd-formából levezethető származékok előállítására céljából megvizsgáltuk a szangvinarin viselkedését különböző nukleofil reagensekkel szemben, melyek aldehidekkel vízkilépés közben reagálnak, továbbá metiljodiddal és különböző acilezőszerekkel szemben.

A szangvinarin — a kotarninhoz hasonlóan — anilinnal, fenilhidrazinnal, malonsavval, nitrometánnal vízkilépés közben reagált. Az anilinnal kapott termék — ugyanúgy, mint a kotarnin analóg származéka — katalitikus hidrogénezéskor nagy sebességgel egy mól hidrogént vett fel, azonban nem a nyílt láncú forma (Schiff-bázis) redukciós termékeként várható II. r. amin, hanem hidroszangvinarin és anilin keletkezett. Hasonló körülmények között a fenilhidrazinszármazék is hidrogenolízist szenvedett hidroszangvinarin és fenilhidrazin keletkezése közben. A hidrogenolízis

lejátszódása, illetve termékei e vegyületek gyűrűs szerkezetét (III d, e) bizonyítják. A nitrometánnal és a malonsavval képezett kondenzációs termékek — hasonlóan a kotarnin analóg származékaihoz — katalitikus hidrogénezésnek alávetve nem fogyasztanak hidrogént, ami arra mutat, hogy nincs bennük olefinkötés, vagyis szintén gyűrűs szerkezetűek (III f, g), 6-os helyzetben helyettesített hidroszangvinarin-származékok. Mindegy vegyületek keletkezése a szangvinarin gyűrűs szerkezetével jól összeegyeztethető és nem teszi szükségessé az aminoaldehyd-forma feltételezését.

Míg a kotarnin metiljodid hatására az aminoaldehyd-formából leszármaztatható, nyílt láncú IV. r. jódmetilátot ad²⁴, addig a szangvinarinból benzil-alkoholos oldatban, leforrasztott csőben, vízfürdőn melegítve a *Sarkar*²⁵ által leírt norszangvinarin (2,3,7,8-bisz-metiléndioxi- α -naftofenantridin) jód-hidrogénes sója keletkezik, tehát demetileződés megy végbe. A demetileződés egyébként metiljodid nélkül is simán lejátszódik, ha szangvinarin-kloridot néhány percig benzilalkoholban forralunk.

A kotarnin benzoilklorid hatására az aminoaldehyd-formából levezethető N-benzoilkotarninná alakul²⁶. A szangvinarint indifferens oldószerezben benzoilkloriddal vagy acetilkloriddal melegítve szangvinarin-kloridot nyertünk; oldószerez nélkül főlős benzoilkloriddal forralva demetileződés játszódott le és jó termeléssel norszangvinarin-hidroklorid keletkezett.

Ecetsavanhidridben a szangvinarin hidegen narancsszínű oldat keletkezése közben feloldódik, melyből bepárlással a szangvinarinból és ecetsavból előállított szangvinarinacetáttal (II b) minden tekintetben azonos kristályos anyagot lehetett nyerni. A szangvinarint vagy acetátját ecetsavanhidriddel melegítve, az eredetileg narancsszínű oldat elszíntelenedett, s bepárlás után fehér, kristályos anyag vált ki, mely kémiai viselkedése és elemzési adatai alapján az aminoaldehyd-formából levezethető N-acetilszármazéknak (IV b) bizonyult.

Az N-acetilszangvinarin az egyetlen, ez ideig ismert, a szangvinarin aminoaldehyd-formájából levezethető származék, azonban ez is — amint keletkezési módjából nyilvánvaló — kétségtelenül a gyűrű utólagos felnyílása útján keletkezett. A szangvinarin fentebb felsorolt kémiai átalakulásai arra mutatnak, hogy a szangvinarinban könnyebben hasad el a legtöbb esetben a nitrogénatom és a hozzákapcsolódó metilcsoport közötti kötés, mint a nitrogénatom és a gyűrű szomszédos szénatomja közötti kötés, tehát nagyobb hajlandóság mutatkozik a demetileződésre, mint a gyűrű felnyílására; ily módon a kísérleti tények a szangvinarin aminoaldehyd-formájának feltételezését nem indokolják.

Elméleti megfontolások alapján sem látszik valószínűnek az aminoaldehyd-forma létezése. Amint a szerkezeti képletekből látható, az aminokarbinol-forma a IV. r. ammónium-formával *anionotropia*,

²⁴ W. Roser : Ann., 249. 1888. 156.

²⁵ S. N. Sarkar : D. Phil. Thesis, Oxford, 1948. 61. old.

²⁶ W. Roser : Ann., 254. 1889. 335.

²³ J. Gadamer és munkatársai : Arch. Pharm., 262. 61. 1924.

az aminoaldehyd-formával *prototropia* viszonyában áll. A nitrogénen levő metilcsoport elektrontaszító hatása erősíti a nitrogénatom és a gyűrű szomszédos szénatomja közötti kötést, megnehezíti az aminoaldehyd-forma kialakulásához szükséges protonlehasadást a hidroxilcsoportról, viszont megkönnyíti az OH-csoport ionos alakban való lehasadását és a mezomer kation kialakulása folytán stabilizálódik a gyűrű.

Kísérleti rész

O-Acetilkelidonin (V b)

Gadamer⁸ előírát módosítva, 20 g nyers keldonint (op.: 135–138 C°) apró részletekben 40 g ecetsavanhidridbe adagoltunk. Átmeneti oldódás után hamarosan bőséges kristályosodás indult meg. Egy napi szobahőfokon történő állás után a kivált kristályokat leszívattuk; az anyalúg besűrítésével további kristályok nyerhetők. A nyersterméket hatszoros térfogatú butilalkoholból kristályosítottuk át. Termelés: 19,5 g (91%) 188–189 C°-on olvadó²⁷ O-acetilkelidonin.

Szangvinarinklorid (II c)

a) 4 g (0,01 mól) O-acetilkelidonint 20 ml etanol és 20 ml butanol elegyében oldottunk, majd az oldatot 8 g (0,025 mól) Hg(II)-acetát 42 ml víz és 12 ml jégcetben készült oldatával elegyítve 12 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Az oldat csaknem azonnal sárgulni kezdett és megindult a Hg(I)-acetát kristályok kiválása. Másnap a reakciókeveréket vízfürdőn 7 óra hosszat forraltuk; az oldat sárga színe eközben fokozatosan mélyült és meggyipiroszá vált. A forró oldatot leszűrtük a kivált, kevés Hg(I)-acetáttal szennyezett fémhiganyról és 20 ml tömény sósavval megsavanyítottuk. Lehűléskor vörös színű kristályok váltak ki. A nyersterméket (3,45 g) a higanytartalmú mellékterméktől való megszabadítás céljából kétszer átkristályosítottuk 12-szeres mennyiségű vízből. Termelés: 2,7 g (62,2%) 278 C°-on bomlás közben olvadó, 3 mól kristályvizet tartalmazó szangvinarinklorid.

Analízis: $C_{20}H_{14}O_4NCl \cdot 3H_2O$ (421,5)
Számított: C: 56,94%, H: 4,78%, N: 3,32%, Cl: 8,44%
Talált: C: 57,03%, H: 5,00%, N: 3,49%, Cl: 8,55%

b) 5 g (0,013 mól) O-acetilkelidonint 42 ml benzolban oldottunk és az oldathoz 1,63 g (0,01 mól) finoman porított HJO_3 -at adagoltunk keverés és vízfürdőn való melegítés közben. További 1 órai forralás után a kivált jódtartalmú mellékterméket leszűrtük és a szüredéket alkoholos sósavval megsavanyítottuk; a kivált sárga kristályos anyag (3,6 g) hidroszangvinarin-hidroklorid és szangvinarinklorid keveréke. A nyersterméket 12-szeres mennyiségű vízzel forralva a szangvinarinklorid feloldódik, és a hidrolízis folytán felszabaduló, forró vízben oldhatatlan hidroszangvinarinról leszűrt oldatból lehűléskor kiválik. Termelés: 2,14 g

(51%) 192 C°-on olvadó hidroszangvinarin (irod. op.: 188–189 C°¹²) és 1,16 g (21,7%) szangvinarinklorid.

180 ml 96%-os alkoholban oldott 1 g (0,003 mól) hidroszangvinarinhoz 15 ml tömény sósavat és 20 ml vízben oldott 1,1 g (0,0067 mól) $FeCl_3$ -ot adtunk és a reakciókeveréket 7 óra hosszat forraltuk. A nyersterméket vízből átkristályosítva 0,9 g (71%) 280 C°-on bomlás közben olvadó szangvinarinkloridot nyertünk. Az átkristályosításkor a szűrőn maradó, változatlan hidroszangvinarint újbóli oxidációnak alávetve a termelés gyakorlatilag elméletivé tehető.

Szangvinarin-bázis

3 g kristályvíztartalmú szangvinarinkloridot 100 ml vízben szuszpendálva 50 ml 25%-os NaOH-oldattal elegyítettünk, majd 3×80 ml éterrel kizrátuk. A bázis egy része feloldódott az éterben; az egyesített éteres oldatokat jégszekrényben állni hagytuk; másnapra 0,7 g (28,2%) 264 C°-on bomlás közben olvadó szangvinarin-bázis vált ki (irod. op.: 266–267 C°^{5,7}). A legtöbb kémiai átalakításhoz az éteres kizrázáskor oldatlanul maradt, 1,5 g-ot kitevő (60,5%), lilás szürke színű, 243 C°-on bomlás közben olvadó, szennyezett bázis is felhasználható.

Piridinnel képezett molekulavegyület

0,75 g szangvinarint melegítés közben feloldottunk 10 ml piridinben. Lehűléskor jól fejlett, 277 C°-on bomlás közben olvadó, fehér kristályok váltak ki (0,4 g); elemzési adatai a szangvinarin önmagával képezett éterének 2 mól piridinnel alkotott molekulavegyületére számítottal egyeznek meg.

Analízis: $C_{40}H_{28}O_6N_2 \cdot 2C_5H_5N$ (838,8)
Számított: C: 71,59%, H: 4,56%, N: 6,67%
Talált: C: 71,45%, H: 4,65%, N: 6,64%

Nitrobenzollal képezett molekulavegyület

A szangvinarint nitrobenzollal átkristályosítva 226 C°-on bomlás közben olvadó halványsárga kristályos anyag válik ki, melynek elemzési adatai a szangvinarin önmagával képezett éterének 2 mól nitrobenzollal alkotott molekulavegyületére számítottal egyeznek meg.

Analízis: $C_{40}H_{28}O_6N_2 \cdot 2C_5H_5O_2N$ (926,85)
Számított: C: 67,38%, H: 4,13%, N: 6,04%
Talált: C: 67,54%, H: 4,35%, N: 5,95%

6-Benziloxi-hidroszangvinarin (III c)

0,1 g szangvinarint 20 ml benzilalkoholban vízfürdőn melegítés közben feloldottunk; lehűléskor 0,1 g (79,4%) fehér kristályos anyag vált ki. Op.: 191 C°.

Analízis: $C_{27}H_{21}O_5N$ (439,45)
Számított: C: 73,79%, H: 4,82%, N: 3,19%
Talált: C: 74,03%, H: 5,48%, N: 3,43%

²⁷ J. Gadamer és munkatársai: Arch. Pharm., 262. 1924. 470.

6-Anilino-hidroszangvinarin (III d)

0,85 g szangvinarint 2 ml vízzel és 0,24 g anilinnal mozsárban jól eldörzsöltünk. A kezdetben ragacsos termék hamarosan megszilárdult. Félórai állás után leszívatta és vízzel kimosva közel elméleti mennyiségű nyersterméket kaptunk, mely benzinnél (fp.: 100–130 °C) vagy kloroform és könnyű benzin (fp.: 50–100 °C) keverékéből 239–240 °C-on olvadó, fehér, lemezes kristályok alakjában vált ki.

Analízis: $C_{26}H_{20}O_4N_2$ (424,43)

Számított: C: 73,57%, H: 4,75%, N: 6,60%

Talált: C: 73,51%, H: 4,58%, N: 6,56%

1 g 6-anilino-hidroszangvinarint 110 ml etilacetátban oldva Pd-os csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezésnek vetettünk alá. Az anyag igen gyorsan felvett 1 mól H_2 -t. A katalizátorról leszűrt oldatból az etilacetátot óvatosan lehajtva, a visszamaradó fehér kristályokról a hozzájuk tapadó olajos terméket kevés etilacetáttal lemostuk. Termelés: 0,60 g (79,36%) 192 °C-on olvadó termék, mely elemzési adatai, op.-ja és kémiai tulajdonságai alapján minden kétséget kizáróan hidroszangvinarin. Az etilacetátos kimosással eltávolított olajos folyadékot acetilszármazéka op.-ja (113 °C) alapján, mint anilint azonosítottuk.

 α -(6-Hidroszangvinarinil)- β -fenil-hidrazin (III e)

3 g szangvinarinklorid vizes szuszpenzióját megfogósítás után éterrel kiráztuk; a felszabadult bázis egy része feloldódott az éterben. Az éteres oldatot 0,5 ml fenilhidrazin-bázis hozzáadása után 1 napig állni hagytuk, majd a szépen fejlett rozetákban kivált, csaknem szintelen kristályokat leszívtuk. Termelés: 1,42 g (az éterben oldott szangvinarin-bázisra számítva, közel elméleti). Op.: 132 °C. Hőre nagyon érzékeny, átkristályosítással nem tisztítható.

Analízis: $C_{26}H_{21}O_4N_3$ (439,45)

Számított: C: 71,06%, H: 4,82%, N: 9,56%

Talált: C: 71,30%, H: 4,79%, N: 9,52%

1 g fenilhidrazinszármazékot 80 ml etilacetátban oldva Pd-os csontszén katalizátor jelenlétében hidrogéneztünk; néhány perc alatt elfogyasztott 1 mól H_2 -t. A katalizátorról leszűrt oldatból az etilacetátot lehajtottuk és a visszamaradó kristályos tömeget kevés alkohollal kimostuk. Termelés: 0,53 g (70%) 193 °C-on olvadó hidroszangvinarin. Az alkoholos mosófolyadékból benzaldehiddel 154–155 °C-on olvadó kristályos terméket sikerült leválasztanunk, mely benzaldehyd-fenilhidrazonnal olvadáspont-depressziót nem adott.

6-(Nitrometil)-hidroszangvinarin (III f)

1 g szangvinarint 10 ml nitrometánban szuszpendálva 6 órán át kevertünk; másnap a kristályokat leszívtuk, éterrel kimostuk és benzilalkoholból átkristályosítottuk. Termelés: 0,9 g (79,6%). Op.: 240 °C.

Analízis: $C_{21}H_{16}O_6N_2$ (392,35)

Számított: C: 64,28%, H: 4,11%, N: 7,14%

Talált: C: 64,46%, H: 3,85%, N: 7,03%

Az anyag etilacetátos oldatban Pd-os csontszén jelenlétében hidrogént nem vett fel.

6-Hidroszangvinarinil-ecetsav (III g)

1,75 g szangvinarin, 0,6 g malonsav 20 ml piridinben készült oldatát a CO_2 -fejlődés megszűnéséig (kb. félóra) olajfürdőben 105 °C-on melegítettük, majd félórán át 110 °C-on, további 1 órán át pedig 120–130 °C-on tartottuk. A piridint vákuumban ledesztillálva, a maradékot nátronlúggal meglúgosítottuk, majd forró vízből átkristályosítva 1,2 g (50,5%) selymes kristályokban kristályosodó, 4 mól kristályvizet tartalmazó 6-hidroszangvinarinil-ecetsavas nátriumot kaptunk. Minthogy mind a nátriumsó, mind a szabad sav analitikai tisztaságban csak rendkívül nehezen és rossz termeléssel nyerhető, azonosítás és kémiai viselkedésének tanulmányozása céljára a jól kristályosítható metil- és etilészterre alakítottuk át.

Metilészter

1 g vízmentesített nátriumsót 25 ml 15%-os metilalkoholos sósavval 4 órán át vízfürdőn forraltunk. A kikristályosodott nyersterméket (0,65 g = 66,2%) vízmentes metilalkoholból átkristályosítottuk. Op.: 182–183 °C.

Analízis: $C_{23}H_{19}O_6N$ (405,39)

Számított: C: 68,14%, H: 4,72%

Talált: C: 67,95%, H: 4,37%

Etilészter

1 g vízmentesített nátriumsót 25 ml 15%-os, vízmentes metilalkoholos sósavval forralva 0,98 g (97,5%) nyersterméket nyertünk, mely vízmentes alkoholból átkristályosítva 148–149 °C-on olvadt.

Analízis: $C_{24}H_{21}O_6N$ (419,42)

Számított: C: 68,72%, H: 5,05%

Talált: C: 68,50%, H: 4,83%

Etilacetátos oldatban az észterek Pd-os csontszén jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogént nem fogyasztottak.

Norszangvinarin (2,3,7,8-bisz-metiléndioxi-a-naf-tofenantridin

a) Vízmentesített szangvinarinkloridot 5 percig benzilalkoholos oldatban forralva az oldat elszintelenedett és lehűléskor jól fejlett kristályokban, közel elméleti termeléssel, 279–280 °C-on olvadó norszangvinarin vált ki belőle.

Analízis: $C_{19}H_{11}O_4N$ (317,29)

Számított: C: 71,92%, H: 3,49%, N: 4,41%

Talált: C: 71,83%, H: 3,74%, N: 4,07%

b) 1 g szangvinarint 100 ml benzoilkloriddal forrásig melegítettünk. Az oldatból lehűléskor sárga, tűs kristályok váltak ki, melyek a norszangvinarinból sósavval készített sóval azonosaknak bizonyultak. Termelés: 0,82 g (79,5%). 320 °C-ig hevítve nem olvad meg. Vízzel forralva hidrolízist szenved norszangvinarin keletkezése közben.

Analízis: $C_{19}H_{11}O_4N \cdot HCl$ (353,76)

Számított: C: 64,50%, H: 3,42%, N: 3,96%, Cl: 10,03%

Talált: C: 64,52%, H: 2,28%, N: 3,73%, Cl: 10,40%

Szangvinarin-acetát (II b)

0,15 g szangvinarin 10 ml benzolos oldatához 1,5 ml ecetsavanhidridet adtunk és a reakciókeveréket vákuumban óvatosan szárazra pároltuk. A visszamaradó, 225 C°-on bomlás közben olvadó, narancsszínű anyag azonos a szangvinarin-bázisból ecetsavval nyert sóval.

Analízis: $C_{22}H_{17}O_6N$ (391,36)

Számított: C: 67,51%, H: 4,38%, N: 3,58%

Talált: C: 67,33%, H: 4,67%, N: 3,53%

N-Acetylszangvinarin (IV b)

0,25 g szangvinarint 10 ml ecetsavanhidriddel 5 percig forralva, az eredetileg narancsszínű oldat elszíntelenedett. Vákuumban bepárolva, a maradékot (0,26 g) tetralinból, majd nitrobenzoltól átkristályosítva 283 C°-on bomlás közben olvadó terméket nyertünk. Szangvinarinacetátot ecetsavanhidriddel melegítve ugyanehhez a vegyülethez jutottunk. A vegyület savakkal sőt nem képez, sósavval forralva szangvinarinkloriddá alakul.

Analízis: $C_{22}H_{17}O_6N$ (391,36)

Számított: C: 67,51%, H: 4,38%, N: 3,58%

Talált: C: 67,64%, H: 4,75%, N: 3,72%

Köszönetet mondunk Batta Ilona okl. vegyésznek és Simonné Ormai Klára okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, Krakovitzér Sándorné laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért és az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyárnak a szangvinarin előállításához szükséges kelidonin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

A Chelidonium majus L. (vérehulló fecskefű) főalkaloidjának, a kelidoninnak szangvinarinná történő átalakítására két, preparatív célokra is alkalmas eljárást dolgoztunk ki:

1. Gadamer előíratainak⁸ módosításával az O-acetilkelidonint sikerült Hg(II)-acetátos oxidációval 3 lépés helyett 1 lépésben, kb. 60%-os termékkel szangvinarinná alakítanunk.

2. Az O-acetilkelidonint jódsavval 73%-os termékkel hidroszangvinarin és szangvinarin (0,65 : 0,35 arányú) keverékévé sikerült oxidálnunk; a hidroszangvinarin $FeCl_3$ -dal közel elméleti termékkel szangvinarinná oxidálható.

Megállapítottuk, hogy a szangvinarin anilinnal, fenilhidrazinnal, nitrometánnal és malonsavval vízkilépés közben nem az aminoaldehyd-formából (IV a) leszármaztatható vegyületeket szolgáltat, hanem gyűrűs szerkezetű, a 6-os helyzetben helyettesített hidroszangvinarin-származékokat (III

d—g). A szangvinarint acetilkloriddal, benzoilkloriddal, metiljodiddal reakcióba hozva nem sikerült az aminoaldehyd-formából levezethető származékokhoz eljutnunk; e reagensek hatására enyhébb körülmények között szangvinarinsókat, erősebb körülmények között norszangvinarint nyertünk, tehát demetileződés ment végbe. Az aminoaldehyd-formából leszármaztatható származékok egyedül ecetsavanhidriddel történő forralással sikerült nyernünk, azonban ez is kétségtelenül a gyűrű utólagos felnyílása útján keletkezett. Tehát sem a kísérleti tények, sem elméleti megfontolások nem teszik szükségessé a szangvinarin aminoaldehyd-formájának feltételezését.

Beiträge zur Chemie des Sanguinarins. D. Beke, M. B.—Bárczai und L. Tőke

Verfasser haben zur Überführung des Chelidonins, des Hauptalkaloides des Schöllkrautes (Chelidonium majus L.), zwei, auch für präparative Zwecke geeignete Verfahren ausgearbeitet: 1. Durch Abänderung von Gadamer's Vorschrift⁸ gelang es ihnen das O-Acetylchelidonin durch Oxydation mit Quecksilber(II)-acetat in einer Operation — anstatt drei — in einer Ausbeute von cca. 60% in Sanguinarin zu überführen. 2. Sie haben das O-Acetylchelidonin mit Jodsäure in einer Ausbeute von 73% zu einem Gemisch von Hydrosanguinarin und Sanguinarin (im Verhältnisse von 0,65 : 0,35) oxydiert; das Hydrosanguinarin ist mit $FeCl_3$ in fast quantitativer Ausbeute zu Sanguinarin oxydierbar.

Es wurde festgestellt, dass das Sanguinarin mit Anilin, Phenylhydrazin, Nitromethan und Malonsäure unter Wasseraustritt nicht aus der Aminoaldehydform (IV a) ableitbare Verbindungen, sondern ringförmige, in Stellung 6 substituierte Hydrosanguinarinderivate (III d—g) liefert. Es gelang nicht aus dem Sanguinarin mit Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Methyljodid aus der Aminoaldehydform ableitbare Derivate zu erhalten; durch Einwirkung dieser Reagenzien wurden unter milderer Bedingungen Sanguinarinsalze, unter energischeren Norsanguinarin gewonnen. Das einzige aus der Aminoaldehydform ableitbare Derivat wurde durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid erhalten, aber auch dieses entstand — ohne Zweifel — durch eine sekundäre Ringspaltung. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse, wie auch theoretischer Betrachtungen kann man feststellen, dass es keine Notwendigkeit zur Annahme der Aminoaldehydform des Sanguinarins besteht.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1957. IX. 3.

7. sz. melléklet

Beke D.: Die Tautomerie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole. - A Magyar Kémikusok Egyesülete jubileumi vegyészkonferenciáján elhangzott előadás /1958. május/. - Acta Chim.Hung. 17. 463 /1958/.

SEPARATUM

ACTA CHIMICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

TOMUS 17

FASCICULUS 4

D. BEKE

**Die Tautomerie der heterocyclischen,
pseudobasischen Aminocarbinole**

1958

ACTA CHIMICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA KÉMIAI TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTI
CSÚRÖS ZOLTÁN

TECHNIKAI SZERKESZTŐ
FINÁLY ISTVÁN
BUDAPEST XI., MAGYARI ISTVÁN U. 10.

Az Acta Chimica német, angol, francia és orosz nyelven közöl értekezéseket a kémiai tudományok köréből.

Az Acta Chimica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet. A közlésre szánt kéziratok a technikai szerkesztő címére küldendők.

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés. A szerkesztőség kéziratokat nem ad vissza.

Az Acta Chimica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető belföld számára az „Akadémiai Kiadó”-nál (Budapest V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 05-915-111-44), külföld számára pedig a „Kultúra” Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest VI., Népköztársaság útja 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviselőinél és bizományosainál.

Die Acta Chimica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der chemischen Wissenschaften in deutscher, englischer, französischer und russischer Sprache.

Die Acta Chimica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Acta Chimica
Budapest, 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-handels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest VI., Népköztársaság útja 21. Bankkonto No. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

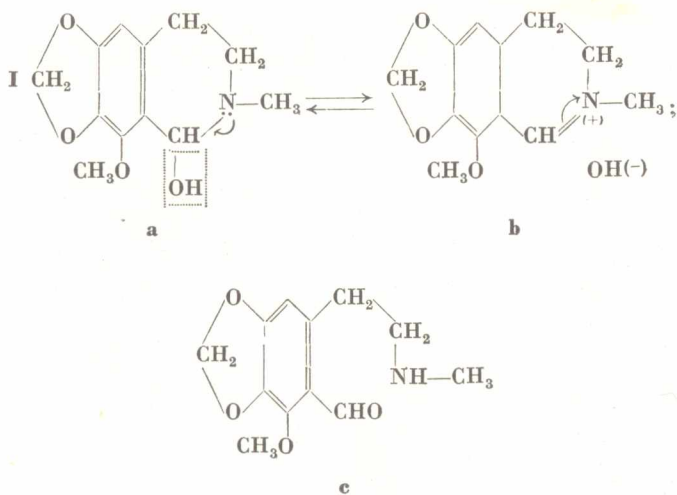
DIE TAUTOMERIE DER HETEROCYCLISCHEN, PSEUDOBASISCHEN AMINOCARBINOLE

D. BEKE

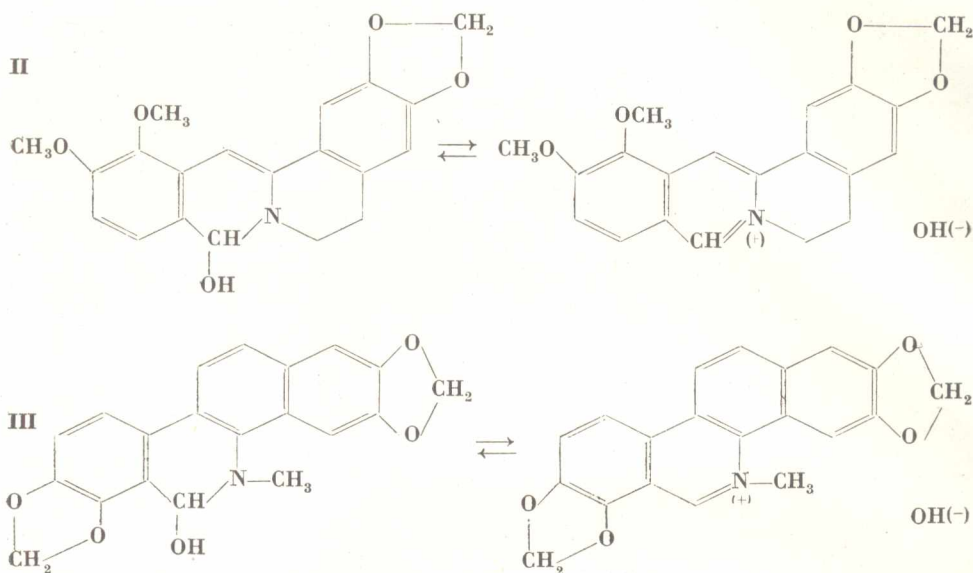
(Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest)

Eingegangen am 26. Mai 1958*

Auf dem II. Ungarischen Chemikerkongreß im Jahre 1955 haben wir über die Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Kotarnin (I), einen typischen und zugleich den am besten bekannten Vertreter der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole berichtet [1—4]. Seitdem habe ich diese Untersuchungen mit meinen Mitarbeitern: M. B. BÁRCZAI, K. HARSÁNYI, Cs. SZÁNTAY und L. TÓKE auf zwei native Alkaloide: das Berberin (II) und das Sanguinarin (III), sowie auf verschiedene synthetische Modellsubstanzen (hauptsächlich auf die im nächstfolgenden Vortrage [5] zu behandelnden Kotarninanaloga) ausgedehnt, wodurch es ermöglicht wurde, Schlüsse von allgemeinerer Gültigkeit zu ziehen.



* Vorgetragen auf der Jubiläumskonferenz des Vereins Ungarischer Chemiker im Mai 1958.



Sämtliche Lehr- und Handbücher der organischen Chemie, sowie Monographien über theoretisch-organische Chemie, Alkaloidchemie und Arzneimittelchemie behandeln diese Verbindungen als dreifach tautomere Substanzen, bei welchen die quartäre Ammoniumhydroxyd-, die pseudobasische Aminocarbinol-, sowie die offenkettige Aminoaldehydform miteinander im Gleichgewicht stehen.

Dieses Problem wurde in der Literatur der letzten 70 Jahre sehr ausführlich erörtert; damit verknüpfte Namen sind in erster Linie die von A. HANTZSCH, H. DECKER, W. ROSER, A. KAUFMANN, W. KÖNIG, M. FREUND, C. LIEBERMANN, TH. ZINCKE, J. GADAMER, R. ROBINSON, J. G. ASTON, B. B. DEY und P. L. KANTAM, sowie F. KRÖHNKE, aber auch die aus der letzten Zeit stammenden Abhandlungen lassen es außer Acht, daß die Annahme dieser dreifachen Tautomerie das gleichzeitige Bestehen der beiden Grundtypen der Tautomerie: der Prototropie und der Anionotropie bedeutet.

NESSMEJANOV und KABATSCNIK [6] haben darauf hingewiesen, daß der Umstand, eine Substanz reagiere gemäß zweier (oder mehrerer) möglichen Strukturformeln, noch nicht unbedingt bedeutet, daß etwa sämtliche, diesen Strukturformeln entsprechenden Molekelarten auch tatsächlich existierten, und daß die einzelnen Tautomeren in reinem Zustande isolierbar, oder daß wenigstens ihre Gegenwart im Gleichgewicht nachzuweisen wäre.

Es erhebt sich die Frage, inwiefern man im Falle der betrachteten Aminocarbinole berechtigt sei, die Existenz der drei tautomeren Formen anzunehmen und welche Faktoren die größere Stabilität der einen oder der anderen tautomeren Form bedingen.

Das Verhältnis zwischen dem quartären Ammoniumhydroxyd und dem Aminocarbinol kann — streng genommen — gar nicht als Tautomerie angesehen werden. INGOLD [7] weist, indem er zwischen den pseudobasischen Aminocarbinolen und dem Phenylnitromethan — als einer Pseudosäure — eine Parallele zieht, darauf hin, daß »die Base keine zweite kovalente, aber dennoch sehr leicht ionisierende Form besitzt, die der kovalenten Aci-Form der Nitroverbindung entspräche; im Falle der Pseudobasizität spielt sich eine ‚isomere Umwandlung‘ nur zwischen dem elektrovalenten Ionenpaar und dem kovalenten Carbinol ab«. INGOLD setzt zwar den Ausdruck »isomere Umwandlung« unter Anführungszeichen, sagt aber *expressis verbis* nicht aus, daß *das quartäre Ammoniumhydroxyd* eigentlich die dissoziierte Form des Aminocarbinols darstelle. Das bei der Dissoziation entstehende *mesomere* Kation ist — im Gegensatz zu den quartären Ammoniumionen einfacherer Struktur — dazu befähigt, an dem, dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom mit dem Hydroxylion in eine kovalente Bindung einzugehen, usw. umso leichter, je weniger infolgedessen der aromatische Charakter des Ringsystems abnimmt. So reduziert sich also die angebliche dreifache Tautomerie sogleich ausschließlich auf die Prototropie, usw. eine Ring-Ketten-Tautomerie.

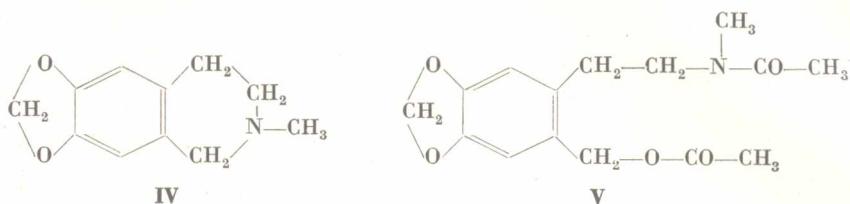
Da unsere Aminocarbinole Verbindungen des Aldehydammoniaktyps sind, dessen aliphatische Vertreter sich leicht in Aldehyd und Ammoniak, bzw. Amin spalten, kann man sich *formell* das Bestehen eines tautomeren Gleichgewichtes zwischen der cyclischen Aminocarbinol- und der offenkettigen Aminoaldehydform vorstellen.

HANTZSCH und KALB [8] haben mittels Leitfähigkeitsmessungen festgestellt, daß eine nichtionische und eine ionische Form miteinander in mobilem Gleichgewicht stehen. Mittels UV-spektroskopischer Untersuchungen [9–11] konnte bei den, in der Einführung erwähnten Verbindungen die Aminoaldehydform nicht nachgewiesen werden. Aus IR-spektroskopischen Untersuchungen von J. N. SCHEINKER, G. VARSÁNYI, und S. HOLLY ließ sich folgern, daß in den kristallinen Basen die Aminocarbinolform vorhanden ist.

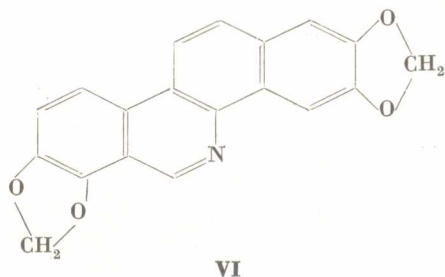
Auf die Existenz der Aminoaldehydform wurde daraus geschlossen, daß ein Teil dieser Verbindungen mit Acylierungsmitteln aus der Aminoaldehydform ableitbare N-Acylderivate und durch Aufnahme von 2 Mol Methyljodid ein acyclisches quartäres Ammoniumsalz bildet, d. h. daß in ihnen (scheinbar) eine sekundäre Aminogruppe vorhanden ist; mit verschiedenen nucleophilen Reagentien (Amino- und aktive Methylengruppen enthaltenden Verbindungen) reagieren sie unter Wasseraustritt, was auf die Anwesenheit einer Oxogruppe zu schließen erlaubte [12].

Diese chemischen Reaktionen haben jedoch in bezug auf unser Problem keine Beweiskraft, da ja auch die cyclische Form mit gewissen Reagentien unter Bildung von aus der Aminoaldehydform ableitbaren Derivaten reagieren

kann. Bei der Einwirkung von Acylierungsmitteln kann der Ring zahlreicher heterocyclischer Verbindungen, die zweifellos ein tertiäres Kohlenstoffatom enthalten, geöffnet werden; so liefert z. B. das Hydrohydrastinin (IV) mit Acetanhydrid das Diacetat (V) eines offenkettigen Aminoalkohols [13]. HOPE und ROBINSON [14],



sowie der Vortragende und Mitarbeiter [3, 4] haben an Hand mehrerer Beispiele dargelegt, daß auch die Methylierung mit Methyljodid nicht als ein Beweis zugunsten der Aminoaldehydform angesehen werden darf. Das Sanguinarin lieferte mit Acetylchlorid, Benzoylchlorid und Methyljodid sogar überhaupt keine, aus der Aminoaldehydform ableitbaren Derivate, sondern unter milderen Bedingungen Sanguinarinsalze, während sich unter energischeren Bedingungen das von SARKAR [15] beschriebene Norsanguinarin (VI) bildete, d. h. anstatt einer Ringspaltung spaltete sich die Methylgruppe vom Stickstoff ab [16].



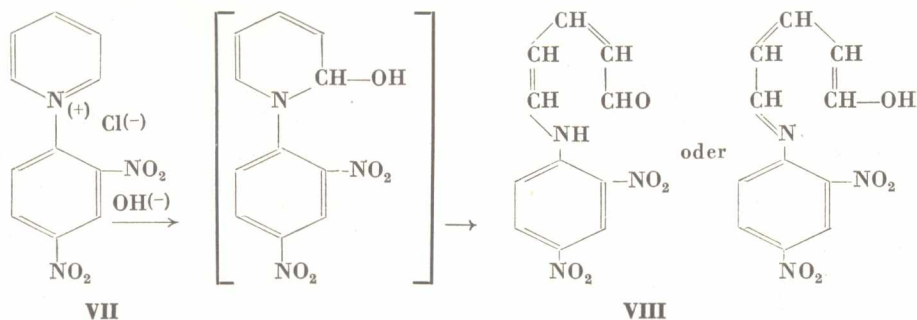
Wir haben weiterhin bewiesen [1—4, 16], daß sich aus den, in der Einleitung erwähnten Verbindungen mit NaHSO_3 , Hydroxylamin, Anilin, Phenylhydrazin, Harnstoff, Acetanhydrid, sowie Aceton gar keine, aus der Aminoaldehydform ableitbaren, offenkettigen Derivate bilden, sondern Ringverbindungen, die an Stelle des Carbinolhydroxyls entsprechende Substituenten tragen; folglich können diese Reaktionen nicht als Beweis für die Anwesenheit einer Aldehydgruppe angesehen werden. Formell könnte man sich zwar vorstellen, daß die in sehr geringer Konzentration vorhandene Aminoaldehydform mit diesen Reagentien unter Bildung von ebenfalls offenkettigen Kondensationsprodukten reagiere, wonach sich dann letztere unter Protonenwanderung und Ringschluß in die Endprodukte umlagern, dies erscheint aber nach

den reaktionskinetischen Erwägungen von KABATSCHNIK [17] als sehr wenig wahrscheinlich. Übrigens stellten schon DEY und KANTAM [18] fest, daß das N-Benzoylkotarnin (welches tatsächlich eine Aldehydgruppe enthält) mit einer ganzen Reihe von Verbindungen, mit denen das Kotarnin leicht reagiert, keine Kondensationsprodukte bildet; auch daraus folgt, daß wir es bei diesen Reaktionen nicht mit Kondensationsreaktionen der Aldehydgruppe, sondern mit Substitutionsreaktionen des Aminocarbinols, oder noch eher mit Additionsreaktionen des mesomeren Kations zu tun haben.

Neuerdings bezweifeln BARTEK und ŠANTAVY [19], bzw. COUFALÍK und ŠANTAVÝ [11], auf Grund ihrer polarographischen Untersuchungen die Existenz der Aminocarbinolform des Kotarnins, Hydrastinins, Sanguinarins und Chelerythrins und behaupten, daß in alkalischem Medium die Aminoaldehydform vorhanden sei. Das von uns hergestellte N-Methylkotarnin [4,5-Methylenedioxy-6-methoxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-benzaldehyd] [20], welches tatsächlich ein offenkettiger Aminoaldehyd ist, gibt keine polarographische Welle (laut Untersuchungen von GYÖRBIRÓ) so, daß die polarographisch aktive Form des Kotarnins in alkalischem Medium nur die Aminocarbinolform sein kann.

Im Gegensatz zu den bisher erörterten Verbindungen sind aus der Literatur auch solche heterocyclische quartäre Ammoniumsalze bekannt, z. B. das 2,4-Dinitrophenylpyridiniumchlorid (VII), aus welchen bei Einwirkung von Alkalien der Aminoaldehyd gebildet wird, und das cyclische Tautomere bis jetzt nicht nachweisbar war [21].

In keinem einzigen Falle ist es jedoch bis jetzt gelungen, die Existenz sowohl der cyclischen, als auch der offenkettigen Form, d. h. das Bestehen der Prototropie zu beweisen. Mittels Diazomethan konnten wir in keiner der — in der Einleitung erwähnten — Verbindungen die Anwesenheit von aktivem Wasserstoff nachweisen.



Auch auf Grund theoretischer Betrachtungen erscheint das Bestehen einer Ring-Ketten-Tautomerie bei sämtlichen Vertretern der Verbindungsgruppe als wenig wahrscheinlich. Es ist offenbar, daß je stärker basisch das

Aminocarbinol ist, in je höherem Maße es also in das mesomere Kation und ein Hydroxylion dissoziiert, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Prototropie. Bei gleichem Ringsystem, sonst gleichem Substituenten und unter gleichen Versuchsbedingungen muß der Substituent am Stickstoffatom einen entscheidenden Einfluß auf die Basenstärke ausüben. Stark elektronenabstoßende Substituenten, wie z. B. die Methylgruppe, festigen die Bildung zwischen dem Stickstoff und dem benachbarten Ringkohlenstoffatom und erschweren die — für die Bildung der Aminoaldehydform notwendige — Abspaltung des Protons von der Hydroxylgruppe, erleichtern dagegen die Abspaltung der Hydroxylgruppe in Ionenform, und infolge der Bildung des mesomeren Kations stabilisiert sich der Ring. In hohem Maße elektronenanziehende Substituenten, wie z. B. die 2,4-Dinitrophenylgruppe, lockern dagegen die Bindung zwischen dem Stickstoff und dem benachbarten Kohlenstoffatom und erleichtern dadurch die Aufspaltung des Ringes und die Bildung der offenkettigen tautomeren Formen. In einigen Fällen [22] ist selbst die 2,4-Dinitrophenylgruppe nicht elektronegativer genug, um die Ringöffnung zu ermöglichen.

Prinzipiell kann man annehmen, daß es durch geeignete Kombination des Ringsystems und der Substituenten — vor allem des Substituenten am Stickstoffatom — gelingen wird derart mäßig basische Verbindungen darzustellen, die außerdem, daß sie Hydroxylionen zu liefern vermögen, auch zur Prototropie fähig sind und so sowohl in der cyclischen, als auch in der offenkettigen Form existieren können. Dies wird aber höchstens im Falle *spezieller* Vertreter der Verbindungsgruppe erreicht werden können (unsere diesbezüglichen Versuche sind im Gange), *im allgemeinen* kann aber nur von doppelter Reaktionsfähigkeit und nicht von Tautomerie die Rede sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach der allgemein verbreiteten Auffassung stellen diejenige heterocyclischen Aminocarinole, in welchen die alkoholische OH-Gruppe an dasselbe Kohlenstoffatom des Ringes gebunden ist, wie das tertiäre Ring-Stickstoffatom, ein Dreitautomeren-system dar, in welchem die quaternäre Ammonium-, die pseudobasische Aminocarbinol-, sowie die offenkettige Aminoaldehydform miteinander im Gleichgewicht stehen.

Der Autor weist darauf hin, daß, wenn diese dreifache Tautomerie tatsächlich vorhanden wäre, sie die beiden Grundtypen der Tautomerie, nämlich die Prototropie, sowie die Anionotropie in sich vereinigen müßte.

Das Verhältnis zwischen dem quaternären Ammoniumhydroxyd und dem Aminocarbinol kann, streng genommen, gar nicht als Tautomerie aufgefaßt werden; das quaternäre Ammoniumhydroxyd stellt in Wirklichkeit nur die dissoziierte Form des Aminocarbinols dar; das infolge dieser Dissoziation entstehende mesomere Kation ist aber — im Gegensatz zu den quaternären Ammoniumionen einfacherer Struktur — dazu befähigt, an dem dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom in eine kovalente Bindung einzugehen. Somit reduziert sich die angenommene dreifache Tautomerie auf eine gewöhnliche Prototropie (Oxo-Cyclo-Tautomerie).

Auf Grund von Untersuchungen des Verfassers und seiner Mitarbeiter mit dem Kotarnin, dem Hydrastinin, dem Sanguinarin, dem Berberin und synthetisch dargestellten Modellsubstanzen, sowie von in großer Zahl vorliegenden Literaturangaben läßt sich feststellen, daß es bis jetzt in keinem einzigen Falle gelungen ist, den Beweis für die gleichzeitige Existenz

der cyclischen und offenkettigen Form, d. h. für das Vorliegen der Prototropie zu erbringen. Auch auf Grund theoretischer Betrachtungen kann höchstens bei speziellen Vertretern der Verbindungsklasse die Prototropie auftreten, so daß im allgemeinen nur von zweifacher Reaktionsfähigkeit, nicht aber von Tautomerie die Rede sein kann.

LITERATUR

1. D. BEKE, M. BÁRCZAI: *Acta Chim. Hung.* **11**, 295 (1957).
2. D. BEKE, K. HARSÁNYI: *ebenda* **11**, 303 (1957).
3. D. BEKE, K. HARSÁNYI, J. KÖRÖSI: *ebenda* **11**, 309 (1957).
4. D. BEKE, K. HARSÁNYI: *ebenda* **11**, 349 (1957).
5. D. BEKE, K. HARSÁNYI, D. KORBONITS: *Periodica Polytechnica [Ch]* **2**, 223 (1958).
6. A. N. NESSMEJANOV, M. I. KABATSCHNIK: *Z. allg. Ch. (russ.)* **25**, 41 (1955); vgl. *Experiencia*, Suppl. II, 49 (1955).
7. C. K. INGOLD: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry* (London) 1953 S. 576.
8. A. HANTZSCH, M. KALB: *Ber.* **32**, 3109 (1899).
9. J. J. DOBBIE, A. LAUDER, C. K. TINKLER: *J. Chem. Soc.* **83**, 598 (1903); **85**, 121 (1904).
10. B. SKINNER: *J. Chem. Soc.* **1950**, 823.
11. E. COUFALÍK, F. ŠANTAVÝ: *Chem. Listy* **47**, 1609 (1953).
12. W. ROSER: *Ann.* **249**, 156 (1888); **254**, 334 (1889).
13. S. N. MCGEOCH, T. S. STEVENS: *Journ. Chem. Soc.* **1934**, 1465.
14. E. HOPE, R. ROBINSON: *Journ. Chem. Soc.* **99**, 2114 (1911); **103**, 361 (1913).
15. S. N. SARKAR: *D. Phil. Thesis*, S 61 (Oxford), 1948.
16. D. BEKE, M. B. BÁRCZAI, L. TÖKE: *Magyar Kémiai Folyóirat* **64**, 125 (1958).
17. M. I. KABATSCHNIK: *Die Probleme der Mechanismen organischer Reaktionen* (russ.) S. 126 (Kiew) 1954.
18. B. B. DEY, P. L. KANTAM: *Journ. Indian Chem. Soc.* **1935**, 421.
19. J. BARTEK, F. ŠANTAVÝ: *Chem. Listy* **47**, 1617 (1953).
20. D. BEKE, D. KORBONITS, E. MARKOVITS: *Unveröffentlichte Versuche*.
21. T. ZINCKE: *Ann.* **330**, 403 (1913). *361 (1914)*.
22. M. I. KABATSCHNIK, A. I. SITZER: *Z. allg. Ch. (russ.)* **7**, 162 (1937).

TAUTOMERISM OF HETEROCYCLIC PSEUDOBASIC AMINOCARBINOLS

D. BEKE

(Institute of Organic Chemistry, Technical University, Budapest)

Received May 26, 1958.

Summary

Heterocyclic aminocarbiniols in which the alcoholic OH group is bound to the same C atom of the ring as the tertiary N atom of the ring are generally considered to represent a triple tautomeric system where the quaternary ammonium form, the pseudobasic aminocarbiniol form and the aliphatic aminoaldehyde form are in an equilibrium with each other.

It is pointed out by the author that if this triple tautomerism existed in reality, it should combine in itself both basic types of tautomerism, *i. e.* prototropy and anionotropy as well.

The correlation between quaternary ammonium hydroxide and aminocarbiniol, when considered strictly, cannot be taken at all as a tautomerism. Namely, the quaternary ammonium hydroxide actually represents only the dissociated form of the aminocarbiniol. However, the mesomeric cation formed by this dissociation is capable, in contrast to quaternary ammonium ions of simpler structure, of producing a covalent bond on the C atom adjacent to the N atom. Thus, the presumed triple tautomerism is simplified to a common prototropy (oxo-cyclo-tautomerism).

On the basis of the investigations carried out by the author and co-workers with cotarnine, hydrastinine, sanguinarine, berberine and other model substances prepared synthetically, further of the great number of data of literature available it can be stated that, up to the present, all attempts to prove the simultaneous presence of the cyclic and the open-chain form, *i. e.* the actual existence of prototropy, uniformly failed. Even on the basis of purely theoretical considerations prototropy can solely occur at certain special members of the discussed group of compounds. Thus, instead of tautomerism, only a dual reactivity may exist, in general.

ТАУТОМЕРИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ, ПСЕВДООСНОВНЫХ АМИНОКАРБИНОЛОВ

Д. БЕКЕ

(Кафедра Органической Химии Технического Университета, Будапешт.)

Поступило 26. мая 1958 г.

Резюме

Согласно общераспространенному пониманию гетероциклические аминокарбинолы, имеющие спиртовую ОН-группу, связанную с тем-же углеродным атомом кольца, с которым и связан третичный азотный атом кольца (например котарнин), представляют собой такую тройную таутомерную систему, в которой четвертичное аммониевое основание, псевдоосновной аминокарбинол и аминоальдегидная форма с открытой цепью создают между собой равновесное состояние.

Автор обращает внимание на то, что в случае действительного существования такой тройной таутомерии, в ней должны были бы соединены два основных типа таутомерии: прототропия и анионотропия.

Отношение между четвертичным аммониевым основанием и аминокарбинолом строго говоря не считается таутомерией; четвертичное аммониевое основание является в действительности диссоциированной формой аминокарбинола; мезомерный катион, возникающий при диссоциации — в отличие от простых четвертичных аммониевых ионов — имеет способность установить ковалентную связь с ОН-ионом при углеродном атоме, соседнем с азотом. Таким образом предполагаемая тройная таутомерия ограничивается на одну прототропию (оксо-цикло-таутомерию).

На основании исследований автора с сотрудниками, проведенных с котарнином, гидрастинином, сангвинарином, берберинном и синтетическими модельными соединениями, так-же на основании многочисленных литературных данных устанавливается факт, что до сих пор ни в одном случае не удалось доказывать одновременное существование обеих форм с кольцом и с открытой цепью, т. е. существование прототропии. И по теоретическим обсуждениям прототропия может проявляться лишь у некоторых специальных представителей группы таких веществ, поэтому в общем речь может идти только о двойной реакционной способности, а не о таутомерии.

Prof. Dr. Dénes BEKE, Budapest, XI. Gellért tér 4.

The Acta Chimica publish papers on chemistry, in English, German, French and Russian.

The Acta Chimica appear in parts of varying size, making up volumes.

Manuscripts should be addressed to

Acta Chimica
Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondence with the editors should be sent to the same address.

The rate of subscription is 110 forints a volume. Orders may be placed with «Kultura» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or representatives abroad.

Les Acta Chimica paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences chimiques.

Les Acta Chimica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volumes.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction à l'adresse suivante :

Acta Chimica
Budapest 62, Postafiók 440.

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise pour le Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest, VI., Népköztársaság útja 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

«Acta Chimica» издают трактаты из области химической науки на русском, французском, английском и немецком языках.

«Acta Chimica» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу :

Acta Chimica
Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции.

Подписная цена «Acta Chimica» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultura» (Budapest VI., Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

INDEX

ANORGANISCHE UND ANALYTISCHE CHEMIE. CHROMATOGRAPHIE

INORGANIC AND ANALYTICAL CHEMISTRY. CHROMATOGRAPHY

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ И АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ХРОМАТОГРАФИЯ

- Z. G. SZABÓ and D. KIRÁLY: A Versatile Torsion Balance for the Chemical Laboratory. —
З. Г. Сабо и Д. Кирай: Многосторонне применяемые крутящиеся весы для химической лаборатории 393

PHYSIKALISCHE CHEMIE. KATALYSE — PHYSICAL CHEMISTRY. CATALYSIS

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. КАТАЛИЗ

- Z. CSÜRRÖS, J. PETRÓ and P. KÖNIC: Investigations on Catalysts XXVI. Investigations on Mixed Catalysts, I. Investigation of the Activity of Ni—Mg Formate Mixed Catalysts. — З. Чюреш, Й. Петро и П. Кениг: Исследования с катализаторами, XXVI. Исследования с катализаторами-смесями, I. Исследование активности катализаторов-смесей Ni—Mg-формата 419

ORGANISCHE CHEMIE — ORGANIC CHEMISTRY

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- I. DÖRY und I. GERI: Untersuchungen über Verbindungen mit Sterangerüst, I. Katalytische Desacetylierung von Steroidacetaten. — И. Дори и И. Гери: Исследования в области соединений со стерановым скелетом, I. Каталитическое дезацетилирование стероид-ацетатов 411
- Z. CSÜRRÖS and Gy. DEÁK: Investigations on Catalysts, XXVII. Reaction of Benzaldehyde with Compounds Containing Active Hydrogen in the Presence of Boron Trifluoride. — З. Чюреш и Гь. Деак: Исследования с катализаторами, XXVII. Реакция бензальдегида с соединениями, содержащими активный водород, в присутствии трифтористого бора 439
- A. HAJÓS und J. KOLLONITSCH: Untersuchungen auf dem Gebiete des Chloramphenicols, VII. Aldolsplaltung in der threo- β -p-Nitrophenylserinester Reihe. — А. Хайош и Я. Коллонич: Исследования в области хлорамфеникола, VII. Петроградная альдольная конденсация в ряду эфиров трео-бета-п-нитрофенилсерина 449
- D. BEKE: Die Tautomerie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole. — Д. Беке: Таутомерия гетероциклических, псевдоосновных аминокарбинолов 463
- M. LEMPERT-SRÉTER und K. LEMPERT: Über die baseninduzierte Spaltung von funktionellen Derivaten des p-Tosylglycins. — М. Лемперт-Шретер и К. Лемперт: Об индицированном основаниями расщеплении функциональных производных п-тозилглицина 471
- Buchbesprechungen — Book Reviews — Рецензии книг 475

8. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izo-
kinolin-gyűrűzárási reakció 1. -
M.Kém.Folyóirat 63. 265 /1957/.
/Acta Chim.Hung. 13. 377 /1958/./

Magyar Kémiai Folyóirat

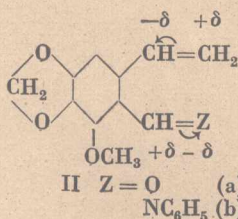
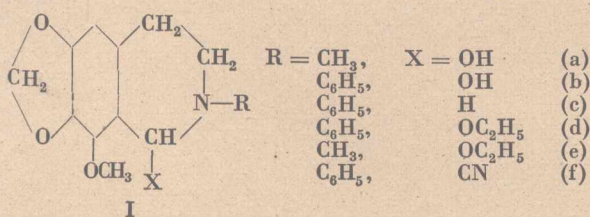
Megindította Than Károly 1895-ben

63. évfolyam. 1957. október

Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció I.*

BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁMÁN és KORBONITS DEZSŐ

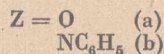
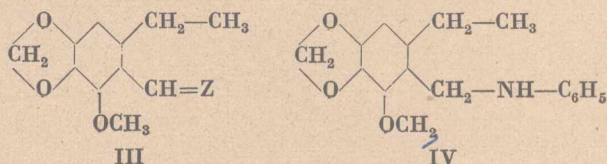
A kotarninból (I a) Hofmann-féle kimerítő metilezéssel nyerhető kotarnon (II a) két reakcióképes gyökcsoportot: egy formilcsoportot és egy viniloldalláncot tartalmaz, amelyek az aromás gyűrű π -elektronszeksztettjének közvetítésével konjugált rendszert alkotnak; a kotarnon tehát az akrolein vinillogjának tekinthető. Jóllehet nukleofil reagensekkel szemben elsősorban a formilcsoport reakciója várható, nem hagyható figyelmen kívül a vinilcsoport β -szénatomjának elektrofil jellege sem. Kotarnin-analagonok előállítása céljából megvizsgáltuk a kotarnon viselkedését különböző aminokkal szemben; e dolgozatban csak a kotarnon és anilin között lejátszódó reakcióval kívánunk foglalkozni.



ve, a IV. r. ammóniumvegyületet el sem különítettük.*

A kotarnont alkoholos KOH-oldatban anilinnal reakcióba hozva, a kísérleti körülményektől függően vagy 90 C°-os olvadáspontú, narancsszínű kristályokat, vagy 121 C°-on bomlás közben olvadó, fehér kristályos anyagot sikerült elkülönítenünk; KOH helyett piridint használva, minden körülmények között a 90 C°-on olvadó anyag keletkezett.

A 90 C°-on olvadó, narancsszínű kristályok elemzési adatai jól egyeznek az eddig le nem írt kotarnonanilinnal (II b) megfelelő értékekkel; a vegyület katalitikus hidrogénezéskor 2 mól H₂-t vesz fel és a hidrogénezés terméke azonos a dihidrokotarnon (III a) aniljának (III b) katalitikus redukciójánál nyert, helyettesített benzil-fenilaminnal (IV); mindez egyértelműen bizonyítja a 90 C°-on olvadó vegyület kotarnonanil voltát.



A 121 C°-on olvadó anyag elemzési adatai és kémiai viselkedése arra mutatnak, hogy keletkezésakor az alkohol nemcsak mint oldószer szerepelt, hanem maga is részt vett a reakcióban.

Az elemzési adatok alapján megállapított molekula képlete: C₁₉H₂₁O₄N jó megegyezést mutat az eddig le nem írt 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarninnal (I d); katalitikus hidrogénezéskor 1 mól H₂ felvétele közben 94 C°-on olvadó vegyületet szolgáltat, amelynek elemzési adatai mind szabad állapotban, mind brómhidrogénsavas sója alakjában kitűnően megegyeznek az eddig ismeretlen N-fenil-nor-hidrokotarnin, illetve annak brómhidrogénsavas sója számított értékeivel. Az anilin és kotarnon reak-

* E dolgozat Harsányi K. kandidátusi disszertációjának része.

¹ Beke D., Harsányi K., Martos I.-né, Pongor G. és Szántay Cs.: Vegyipari Kutatóintézetek Közleményei, IV. 28. 1954.

² W. Roser: Ann., 249. 159. 1888.

*A közelmúltban W. J. Gensler és munkatársai is közölték (J. Amer. Chem. Soc., 78. 1713. 1956.) a kotarnon ily módon történő előállítását.

cióját etilalkohol helyett metil- vagy n-propil-alkoholban végezve 114–115, illetve 99–100 C°-nál olvadó vegyületekhez jutottunk, amelyeknek elemzési értékei jól egyeznek az 1-metoxi-, illetve 1-n-propoxi-2-fenil-nor-hidrokozarninével; katalitikus hidrogénezéskor ugyanaz a 94 C°-on olvadó vegyület keletkezik belőlük, mint a 121 C°-on olvadó anyagból. Megvizsgáltuk az ismert³ 1-etoxi-hidrokozarnin (I e) viselkedését katalitikus hidrogénezéssel szemben; ebben az esetben is hidrogenolízis játszódott le hidrokozarnin keletkezése közben.

A 121 C°-on olvadó vegyület 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokozarnin voltát igazolja az is, hogy halogénhidrogénsavak hatására vízben jól oldódó IV. r. ammóniumsók nyerhetők belőle, amelyekből KCN hatására a megfelelő pszeudocianidot (I f), főleg NaOH hatására pedig magát a pszeudobázist (I b) sikerült megkapnunk; ez utóbbi etilalkohol hatására ismét a 121 C°-on olvadó vegyületté alakult vissza.

Az irodalomból ismeretes⁴⁻⁶, hogy egyes pszeudobázisok éterei különböző alkoholokból átkristályosítva kicserélik alkoxi-csoportjukat az oldószerként használt alkoholéra. E jelenséget az N-fenil-nor-kozarnin étereinél is észleltük; a metil-, etil- és n-propiléter egymásba kölcsönösen átalakítható a megfelelő alkohollal történő, rövid ideig tartó melegítés útján. Az átéterezéssel nyert termékek azonosak voltak a különböző alkoholok jelenlétében kotarnonból és anilinból előállítottakkal.

Az 1-alkoxi-2-fenil-nor-hidrokozarninok keletkezése kotarnon és anilin különböző alkoholokban történő egymáshatásakor emlékeztet a Pictet—Spengler-féle izokinolinszintézisre; itt is egy aldehid-csoport, egy amino-csoport és — a Pictet—Spengler-szintézistől eltérően — egy elektrofil C-atom (a vinilcsoport β -helyzetű szénatomja) vesz részt a reakcióban. Annak eldöntése, hogy közbelső termékként a Schiff-bázis, vagy pedig az aldehid-ammónia-típusú addíciós termék, illetve ennek éterei szerepelnek-e, további vizsgálataink tárgyát képezi. — A reakció — azáltal, hogy hasonló vázú orto-diszubsztituált aromás vegyület a kiindulási anyaga — Davies, Kefford és Osborne izokinolinszintézisével⁷ is rokonságot mutat.

Kísérleti rész

Kotarnon (2-metoxi-6-vinil-piperonál, II a)

a) 23,7 g (0,1 mól) kotarnint 100 ml vízben szuszpendálunk, 14 ml = 31,8 g (0,226 mól) metiljodidot csepegtetünk hozzá, majd 15 percig vízfürdőn melegítjük; ezután további másfél órai melegítés közben 4,0 g (0,1 mól) vegytiszta NaOH 10 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. Lehűléskor 35,3 g (90%) 208–210 C°-on olvadó nyers metilkozarninjódmetilát válik ki, amelynek op.-ja átkristályosítással 218 C°-ra emel-

hető, kotarnon készítésére azonban közvetlenül felhasználható.

3,93 g (0,01 mól) metilkozarninjódmetilátot 20 ml 10%-os nátronlúggal 60 C°-on egy órán át melegítettünk. A lehűléskor kikristályosodó nyers-terméket alkoholból való átkristályosítással tisztítjuk. Termelés: 1,63 g, (79%), 72–73 C°-on olvadó kotarnon. Irodalmi op.: 78 C°.

b) 2500 ml-es, keverővel, csepegtetőtölcsérrel és hőmérővel ellátott három nyakú gömblombikban 142,2 g (0,6 mól) kotarnin és 300 ml víz elegyéhez keverés közben 150 ml = 200 g (1,58 mól) dimetilszulfátot csepegtetünk olyan sebességgel, hogy az oldat hőmérséklete 25 C° fölé ne emelkedjék. A dimetilszulfát beadagolása kb. egy órát vesz igénybe; a becsepegtetés folyamán az anyag feloldódik és tiszta oldat keletkezik, melyet jeges vízzel 10 C° alatti hőmérsékletre hűtünk és kb. fél óra alatt 220 ml 20%-os nátronlúgot (kb. 1,3 mól) adagolunk hozzá. Ezt követően szobahőmérsékleten kb. egy óra alatt 600 ml 10%-os nátronlúgot csepegtetünk a reakcióelegyhez, melyet azután fokozatosan 60 C°-ra melegítünk és egy órán át ezen a hőmérsékleten tartunk. Másnap a kikristályosodott anyagot leszívjuk és 450 ml alkoholból átkristályosítjuk. Termelés: 99,8 g (81%), 72–73 C°-on olvadó kotarnon.

Kotarnonanil (II b)

a) 4,0 g vegytiszta KOH 6 ml vízben való oldatát 75 ml etilalkohollal elegyítjük és 10,30 g (0,05 mól) kotarnont, 9,0 ml = 9,2 g (0,10 mól) anilint és további 75 ml etilalkoholt adunk hozzá. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 30–36 órán át állni hagyjuk, időközönként rázogatva; a kotarnon kb. négy óra alatt feloldódik. További három napi jégsezkrényben való állás után 8,85 g (63%) 90 C°-on olvadó, narancsszínű kristályos anyag válik ki.

Analízis: $C_{17}H_{15}O_3N$ (281,30)

Számított: C: 72,58%, H: 5,37%, N: 4,98%

Talált: C: 72,94%, H: 5,30%, N: 5,21%

b) 1,03 g (0,005 mól) kotarnont 15 ml etanolban oldunk és 0,3 ml piridint, majd 0,90 ml = 0,92 g (0,01 mól) anilint adunk hozzá. Az elegyet forrásig hevítjük és leszűrjük; néhány perces állás után kristályosodás indul meg. A reakciókeveréket éjjelen át jégsezkrényben állni hagyjuk, majd leszívjuk. Termelés: 1,2 g (85%) 89 C°-on olvadó anyag, mely etilalkoholból való kristályosítás után az a) alatti módon készülttel olvadáspontdepressziót nem ad.

Dihidrokozarnon (2-metoxi-6-etil-piperonál, III a)

10,3 g (0,05 mól) kotarnont 40 ml etilacetátban oldva csontszénen palládium jelenlétében hidrogénezünk; 1–1,5 óra alatt az oldat 1170–1220 ml hidrogént vesz fel; ezután a hidrogénfelvétel teljesen megszűnik. Az etilacetát ledestillálása után visszamaradó anyagot 40 ml petroléterből átkristályosítjuk. Termelés: 9,02 g (87,5%) 44 C°-on olvadó termék.

³ M. Freund und P. Bamberg: Ber., 35. 1753. 1902.

⁴ J. Gadamer: Arch. Pharm., 243. 12. 1905.

⁵ H. Decker: Ber., 33. 1715. 1900.

⁶ A. Kaufmann und P. Strübin: Ber., 44. 680. 1911.

⁷ W. Davies, J. F. Kefford and J. L. Osborne: J. Chem. Soc., 1939. 360.

Analízis: $C_{11}H_{12}O_4$ (208,21)
 Számított: C : 63,45%, H : 5,87%
 Talált: C : 63,17%, H : 5,97%

2,4-Dinitrofenilhidrazonja xiloból átkristályosítva 237 C°-on olvad.

Analízis: $C_{17}H_{16}O_7N_4$ (388,33)
 Számított: C : 52,58%, H : 4,15%, N : 14,43%
 Talált: C : 52,31%, H : 4,25%, N : 14,41%

Fenil-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi-6-etil)-benzilaminhidroklorid (IV)

a) 1,50 g (0,0053 mól) kotarnonanilt 30 ml etilacetátban oldva csontszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; a felvett hidrogén mennyisége 244 ml (0,0108 mól). Az etilacetát ledesztillálása után visszamaradó olajat 4 ml butanolban oldjuk, s az oldatba száraz sósavgázt vezetünk, majd másnapig állni hagyjuk. Lehűtés után a kivált kristályokat leszívátjuk. Termelés: 1,42 g (88,4%) 167—170 C° között bomlás közben olvadó anyag.

b) 10,40 g (0,05 mól) dihidrokotarnont 4,65 ml = 4,74 g (0,051 mól) anilinnal vízfürdőn egy órán át melegítünk, majd a keletkezett Schiff-bázist 120 ml etilacetátban oldva, csontszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezük. A hidrogénezés két-három óra alatt befejeződik; a hidrogénfogyasztás szobahőmérsékleten 1170—1220 ml között változik. A reakciókeveréket ugyanúgy dolgozzuk fel, mint a) alatt. Termelés: 13,07 g (81,3%) 171 C°-on bomlás közben olvadó sósavas só

Analízis: $C_{17}H_{20}O_3NCl$ (321,80)
 Számított: N : 4,35%
 Talált: N : 4,27%

1-Etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin (2-fenil-8-metoxi-1-etoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, I d)

2,06 g (0,01 mól) kotarnont és 1,82 ml = 1,86 g (0,02 mól) anilint 30 ml etilalkoholban oldunk és 0,4 ml 50%-os káliúlgoldat hozzáadása után vízfürdőn két órán át forralunk. Lehűléskor megindul a kristályosodás; két napi jégszekrényben való állás után 2,30 g (70,3%) rózsaszínes árnyalatú, 116—118 C°-on olvadó termék nyerhető, melynek olvadáspontja alkoholból való átkristályosítás után 121 C°-ra emelkedik; az átkristályosítás után nyert oszlopos kristályok teljesen színtelenek. — A reakció nemcsak forralás közben, hanem szobahőmérsékleten is lejátszódik; ekkor azonban kb. egy hónapot vesz igénybe.

Analízis: $C_{19}H_{21}O_4N$ (327,37)
 Számított: C : 69,70%, H : 6,47%, N : 4,28%
 Talált: C : 70,08%, H : 6,50%, N : 4,45%

1-Metoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin (2-fenil-1,8-dimetoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin)

Előállítható az etoxivegyület analógiájára kotarnon és anilin metanolos káliúggal történő mele-

gítése útján (58%-os termeléssel), vagy az etoxivegyület metilalkoholban 5 percig tartó forralásával. Op.: 114—115 C°.

Analízis: $C_{18}H_{19}O_4N$ (313,34)
 Számított: C : 69,03%, H : 6,07%
 Talált: C : 68,91%, H : 5,79%

1-n-Propoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin (2-fenil-8-metoxi-1-n-propoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin)

Előállítható kotarnon és anilin n-propilalkoholos káliúggal történő forralása útján (82%-os termeléssel), vagy az etoxivegyület n-propilalkoholban történő 5 perces forralásával (88%-os termeléssel). Op.: 99—100 C°.

Analízis: $C_{20}H_{23}O_4N$ (341,40)
 Számított: C : 70,36%, H : 6,79%
 Talált: C : 70,19%, H : 6,56%

N-Fenil-nor-hidrokotarnin (2-fenil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, I c)

1,50 g (0,0046) mól 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin 30 ml etilacetátban való oldatát csontszenes palládium jelenlétében katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá; a hidrogénfelvétel normál térfogatra átszámítva 108 ml (0,0048 mól). Minthogy a termék rendkívül könnyen kristályosodik, a katalizátorról való leszűrés előtt a reakciókeveréket fel kell melegíteni. Az oldószer ledesztillálása után 1,32 g (100%) gyorsan kristályosodó olaj marad vissza, mely alkoholból való átkristályosítás után 94 C°-on olvad. — Ugyanez a vegyület keletkezik az 1-metoxi- és az 1-n-propoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin katalitikus hidrogénezésekor is.

Analízis: $C_{17}H_{17}O_3N$ (283,32)
 Számított: C : 72,06%, H : 6,05%
 Talált: C : 71,83%, H : 5,95%

Brómhidrogénsavas sója 205 C°-on olvad.

Analízis: $C_{17}H_{18}O_3NBr$ (364,29)
 Számított: N : 3,85%, Br : 21,94%
 Talált: N : 3,92%, Br : 22,24%

Az 1-etoxihidrokotarnin azonos körülmények között végzett katalitikus hidrogénezése hidrokotarnint szolgáltatott, melyet sósavas sója alakjában azonosítottunk.

N-Fenil-nor-kotarninbromid (2-fenil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-3,4-dihidroizokinoliniumbromid)

1,00 g (0,003 mól) 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnint 14 ml forró etanolban oldunk és a leszűrt oldathoz 1 ml 48%-os (0,007 mól) brómhidrogénsavat adunk. Az oldatot vákuumban bepárolva ki-kristályosodik a bromid. Hidegen 6 ml száraz acetonnal eldörzsölve a szennyezések kioldhatók. Termelés: 0,96 g (87%), 178—180 C°-on bomlás közben olvadó anyag.

Analízis: $C_{17}H_{18}O_3NBr$ (362,23)
 Számított: C : 56,36%, H : 4,45%, N : 3,87%
 Talált: C : 56,30%, H : 4,36%, N : 3,93%

N-Fenil-nor-kotarnin-pszeudocianid (2-fenil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinin-karbonsav-(1)-nitril, I f)

1,0 g (0,0031 mól) 1-etoxi-2-fenil-nor-hidro-kotarnin 10 ml absz. etilacetátos oldatába száraz sósavgázt vezetünk; sárga tapadós csapadék válik ki. Az oldószert ledesztillálva és a maradékot acetonnal eldörzsölve jól szűrhető kristályos termék keletkezik. Termelés: 0,75 g (73%). Az így nyert nyers kloridból 0,514 g-ot (0,0016 mól) 3 ml vízben oldunk és 0,28 g (0,0042 mól) KCN 1 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. Azonnal ragacos termék válik ki, mely rövid ideig tartó állás után porszerűen szétesik. Termelés: 0,48 g (96%), metilalkoholból való átkristályosítás után 115–116 C°-on olvadó anyag.

Analízis: $C_{18}H_{16}O_3N_2$ (308,33)

Számított: C: 70,11%, H: 5,23%, N: 9,09%

Talált: C: 70,02%, H: 5,23%, N: 8,82%

N-Fenil-nor-kotarnin (2-fenil-1-oxi-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinin, I b)

0,422 g (0,0012 mól) N-fenil-nor-kotarninbromid 12 ml vízben való oldatát jég-hűtés közben 1 ml 10%-os nátronlúggal elegyítjük. Krémszínű kristályos por csapódik ki. Termelés: 0,308 g (88%) 97 C°-on lágyuló, 118–120 C° körül bomlás közben olvadó anyag.

Analízis: $C_{17}H_{17}O_4N$ (299,32)

Számított: C: 68,21%, H: 5,73%

Talált: C: 67,93%, H: 5,40%

Az így nyert pszeudobázis etilalkohollal 10 percig forralva a 121 C°-on olvadó 1-etoxi-2-fenil-nor-hidro-kotarninná alakul át.

Köszönetet mondunk Batta Ilona okl. vegyésznek és Simon Pálné okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, Vadász György laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért, az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a kísérletekhez szükséges nyersanyagok rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

A kotarnon és anilin alkoholos lúg jelenlétében történő egymásrahatásakor a kísérleti körü-

ményektől függően két különböző reakcióterméket sikerült elkülönítenünk; a 90 C°-on olvadó vegyület kotarnonanilnak, a 121 C°-on olvadó anyag 1-etoxi-2-fenil-nor-hidro-kotarninnak bizonyult. A reakciót etilalkohol helyett metilalkoholban vagy n-propilalkoholban végezve az 1-metoxi-, illetve az 1-n-propoxi-vegyület keletkezik. E vegyületek egymásba reverzibilisen átalakíthatók a megfelelő alkoholból való átkristályosítás útján; katalitikus hidrogénezéssel valamennyi N-fenil-nor-hidro-kotarninná alakítható; halogénhidrogénsavak hatására IV. r. ammóniumsót szolgáltatnak, melyből káliumcianiddal az N-fenil-nor-kotarnin pszeudocianidja, nátriumhidroxiddal pedig maga a pszeudobázis állítható elő.

A szerzők az 1-alkoxi-2-fenil-nor-hidro-kotarninok fenti úton történő előállítását a Pictet—Spengler-féle izokinin-szintézissel állítják szembe.

Eine neue Isochinolin-Ringschluss Reaktion I. D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits

Bei der Einwirkung von Anilin auf Kotarnon in Gegenwart von alkoholischer Lauge gelang es Verfassern — je nach den Versuchsbedingungen — zwei verschiedene Reaktionsprodukte zu isolieren; die bei 90° C schmelzende Verbindung erwies sich als Kotarnonanil, diejenige vom Schmp. 121° C als 1-Aethoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin. Bei der Ausführung der Reaktion in Methylalkohol oder n-Propylalkohol anstatt Äthylalkohols, entsteht die entsprechende 1-Methoxy-, bzw. 1-n-Propoxyverbindung. Diese Verbindungen können gegenseitig ineinander umgewandelt werden durch Umkrystallisieren aus dem betreffenden Alkohol; bei der katalytischen Hydrierung gehen sie in N-Phenyl-nor-hydrokotarnin über; bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren liefern sie quaternäre Ammoniumsalze, aus denen mittels KCN das Pseudocyanid des N-Phenyl-nor-kotarnins, mittels NaOH die Pseudobase selbst herstellbar ist.

Verfasser stellen die obige Entstehung der 1-Alkoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnine der Pictet—Spengler'schen Isochinolinsynthese gegenüber.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke.
Erkezett: 1956. VIII. 16.

9. sz. melléklet

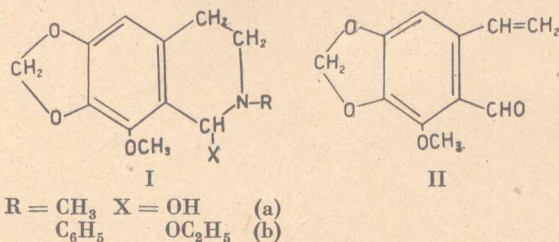
Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izo-
kinolin-gyűrűzárási reakció II. A norkotarnin
/6,7-metilén-dioxi-8-metoxi-3,4-dihidro-izo-
kinolin/ új szintézise és kémiai átalakulásai. -
M.Kém.Folyóirat 64. 118 /1958/.
/Acta Chim.Hung. 16. 439 /1958/.//

Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció II.

A norkotarnin (6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin) új szintézise és kémiai átalakulásai

BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁLMÁN és KORBONITS DEZSŐ

Előző közleményünkben¹ beszámoltunk arról, hogy a kotarninból (Ia) Hofmann-féle kimerítő metilezéssel nyerhető kotarnon (II) anilinnal alkoholos lúg jelenlétében 1-etoxi-2-fenil-nor-hidro-kotarnin (Ib) keletkezése közben reagál, s így lehetőség nyílik a N-en arilesoportot viselő



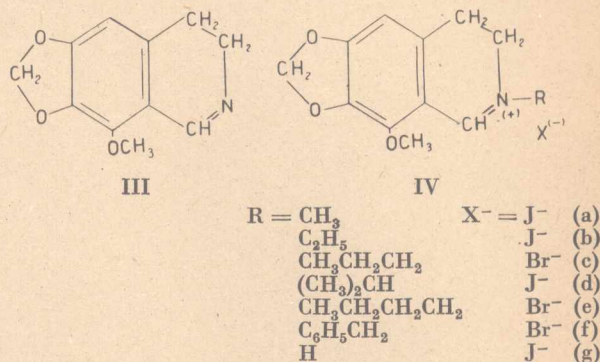
kotarninanalogonok előállítására. Alifás aminokkal azonos kísérleti körülmények között nem sikerült az izokinolin-gyűrűzárást végrehajtunk.

A N-en alifás csoportokat viselő kotarninanalogonok előállítására kézenfekvőnek látszott a Decker és Becker² által előállított norkotarnin (6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinilin, III) kvaternerizálása különböző alkilhalogenidekkel. Decker és Becker a norkotarnint miriszticinnből kiindulva homomiriszticilaldehiden, ennek oximján, homomiriszticilaminon, formilhomomiriszticilaminon keresztül Bischler–Napieralski-reakcióval nyerte kristályosan megdermedő olaj alakjában, melyet pikrátja alakjában azonosítottak és metiljodiddal kotarninjodiddá (IVa) alakítottak. A norkotarnin előállítására elvben legegyszerűbb út a kotarnin N-en történő demetilezése volna, azonban a szokásos demetilező ágensek az éterkötéseket hasítják el^{3,4}. Megvizsgáltuk, hogy nem lehetne-e norkotarnint kotarnon és ammónia egymásra hatása útján nyerni. Aromás aldehidek ammóniával általában hidrobenezamid-típusú vegyületeket adnak, ez utóbbiak azonban meglehetősen reakcióképesek és heterociklusos vegyületekké is átalakíthatók^{5,6}.

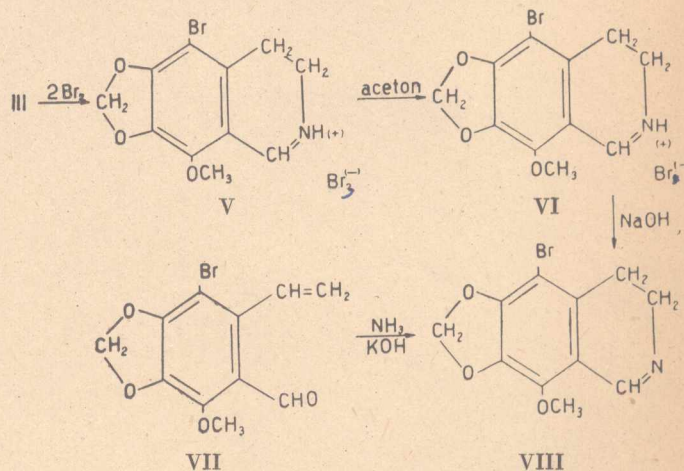
Kotarnon és ammónia alkoholos oldatát kevés tömény lúg jelenlétében, bombacsőben melegítve, a reakciókeverék feldolgozása után 65–68%-os termeléssel 91–92 C°-on olvadó, bázisos tulajdonságú anyagot nyertünk, amelynek elemzési adatai megegyeztek a norkotarninéval; pikrátjának tulajdonságai azonosak a Decker és Becker által leírt pikrátéval, metiljodiddal pedig kotarninjodidot ad, (IV a), tehát minden kétséget kizáróan norkotarnin.

A reakció optimális körülményeit vizsgálva megállapítottuk, hogy a legjobb termelés zárt készülékben, 78–80 C°-on, 15 órás melegítéssel, a számított mennyiséghez képest 100%-os ammónia-

felesleggel érhető el. Ha az ammóniát vizes oldatban adjuk a reakciókeverékhez vagy atmoszférikus nyomáson, gázalakban vezetjük be, a termelés nagymértékben csökken.



A norkotarnint etiljodiddal, n-propilbromiddal, izopropiljodiddal, I. r. n-butilbromiddal és benzilbromiddal reagáltatva (benzolos vagy etilacetátos oldatban vagy oldószer nélkül főlös alkilhalogenidben) a megfelelő kotarnin-analogonokat (IV b–f) nyertük, jól kristályosodó sók alakjában. Az N-etilnorkotarnin esetében a szabad pseudobázist is kipreparáltuk. A hosszabb alkilcsoportot tartalmazó analogonok olajos termékek; ezeknek, valamint a benzilszármazéknak pseudocianidját állítottuk elő további azonosítás céljára. A norkotarnint III. r. izobutilbromiddal NaJ jelenlétében forralva, IV. r. só helyett norkotarninhidrojodid (IVg) keletkezett.



A norkotarnin katalitikus hidrogénezésnek alávetve (etilacetátos oldatban, palládiumos csontszén jelenlétében) nem fogyasztott hidrogént, ónnal és sósavval azonban redukálható volt 6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-ná, melyet jól kristályosodó brómhidrogénsavas sója alakjában különítettünk el. A szabad bázis levegőn könnyen karbonátosodik.

¹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

² H. Decker und P. Becker: Ann., 395. 328. 1913.

³ A. Matthiessen és G. C. Foster: Ann. Spl. 2. 379. 1862.

⁴ E. Vongerrichten: Ber., 14. 310. 1881.

⁵ A. Bischler und F. J. Howel: Ber., 26. 1384. 1893.

⁶ A. Bischler und M. Lang: Ber., 28. 279. 1895.

A norkotarnin kloroformos oldatban gyorsan gyeszt brómot; a keletkező perbromidot (V) cetonnal elbontva 5-brómnorkotarninhibrobromid (VI) keletkezik. A brómhidrogénsavas sóból felszabadított bázis (VII) minden tekintetben azonosak bizonyult a brómkotarnon (2-metoxi-5-bróm-6-vinil-piperonál, VIII) és ammónia egymásra hatásaor keletkezett vegyülettel.

Kísérleti rész

Norkotarnin (6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinolin, III)

1,03 g (0,005 mól) kotarnon 7 ml absz. alkohols oldatát 8 ml absz. ammóniás alkohollal (0,04 NH_3/ml) és 0,2 ml tömény KOH-oldattal (1,4 g KOH + 1,0 g víz) bombacsőben 15 órán át 80 °C-os vízfürdőben melegítettük, majd a reakcióeverékből az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékot 100 ml éterben oldottuk; a ízmentes Na_2SO_4 felett szárított éteres oldatba záraz sósavgázt bevezetve pelyhes, de szűrhető sapadék vált ki: 0,92 g (79%). A kissé sárgás zínű anyag 4 ml acetonnal eldörzsölve kitűnően isztítható; termelés: 0,87 g (75%) 187 °C-on lvadó, fehér kristályos, vízben jól oldódó termék.

Analízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NCl}$ (241,68)
Számított: C: 54,90%, H: 4,57%, N: 5,82%, Cl: 14,67%
Talált: C: 54,82%, H: 4,88%, N: 5,83%, Cl: 14,86%

A sósavas sóból Na_2CO_3 -tal felszabadított bázis lőszőr olajosan válik ki, de kapargatásra kristályosan megszilárdul; benzínből (fp.: 40–100 °C-ig) átkristályosítva op.: 91–92 °C.

Analízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ (205,21)
Számított: C: 64,49%, H: 5,37%, N: 6,84%
Talált: C: 64,45%, H: 5,00%, N: 6,82%

Nagyobb mennyiségek előállítása esetén célzerűbb az oldószertmentesített reakciókeveréket ósavas sóvá alakítás helyett benzinnel (fp.: 0–100 °C) kivonatolni olyan extraháló berendésben, melyben a hűtőből visszafolyó oldószert osszú szárú, a megolvadt anyag aljáig nyúló tölsér segítségével az anyag egész rétegén keresztül alad. Ily módon 63–68%-os termeléssel 89–90 °C-on lvadó, halvány rózsaszínű terméket kaptunk, mely a legtöbb célra további tisztítás nélkül felhasználható.

Pikrát

0,2 g norkotarnin 2 ml alkoholos oldatát 5 ml elített alkoholos pikrinsav-oldattal elegyítve 0,32 g 81–182 °C-on lvadó pikrát keletkezett (irod. p.: 182–184 °C²).

Jódmetilát (kotarninjodid, IVa)

0,5 g norkotarnin 10 ml benzolos oldatához 1 ml metiljodidot adva a reakciókeverék gyengén elmelegszik; rövid idő múlva apró olajcseppek elennek meg, melyek sárga tükké alakulnak. Termelés: 0,55 g nyers termék, mely etilalkoholból átkristályosítva 180 °C-on olvad; a kotarninból és jódhidrogénsavból előállított kotarninjodiddal lvadáspont-depressziót nem adott.

A jodidból felszabadított bázis pikráttá alakítva és dioxánból átkristályosítva 143 °C-on

olvadt és kotarninpikráttal lvadáspont-depressziót nem adott.

N-Etil-nor-kotarninjodid (2-etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinoliniumjodid, IVb)

2,05 g (0,01 mól) norkotarnint 15 ml etilacetátban oldottunk és 2 ml etiljodidot hozzáadva forráspontig melegítettünk; azonnal bőséges, sárga kristályos csapadék vált ki. 10 perces forralás után lehűlni hagytuk és egy éjszakán át jégsszekrényben állni hagytuk. Termelés: 3,29 g (91%), butanolból való átkristályosítás után 163–164 °C-on lvadó termék.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NJ}$ (361,19)
Számított: C: 43,23%, H: 4,47%, N: 3,88%, J: 35,14%
Talált: C: 43,17%, H: 4,44%, N: 3,88%, J: 35,19%

A jodidból (1,81 g) felszabadított bázis olaj alakjában válik ki, mely jégsszekrényben 2 nap alatt kristályosan megszilárdul. Termelés: 1,02 g, op.: 81–82 °C.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (251,28)
Számított: C: 62,14%, H: 6,82%
Talált: C: 62,11%, H: 6,82%

N-n-Propil-nor-kotarninbromid (2-n-propil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinoliniumbromid, IVc)

A vegyületet norkotarnin fölős n-propilbromiddal történő forralása útján közel elméleti termeléssel nyertük. Op.: 106–110 °C. Butanol és etilacetát 1:5 arányú keverékéből átkristályosítva az op. 120–122 °C-ra emelkedik.

Analízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NBr}$ (328,21)
Számított: N: 4,27%, Br: 24,35%
Talált: N: 4,41%, Br: 24,03%

A sóból KCN hatására keletkező pseudocianid 60 °C-on lvad.

Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (274,31)
Számított: N: 10,21%
Talált: N: 10,12%

N-Izopropil-nor-kotarninjodid (2-izopropil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinoliniumjodid, IVd)

A vegyületet norkotarnin és izopropiljodid benzolos oldatban történő forralása útján 56%-os termeléssel nyertük. Op.: 169–170 °C (butanolból való többszöri átkristályosítás után).

Analízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NJ}$ (375,21)
Számított: C: 44,81%, H: 4,83%, J: 33,82%
Talált: C: 44,80%, H: 4,46%, J: 33,40%

N-I. r.-n.-Butil-nor-kotarninbromid (2-I. r.-n.-butil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinoliniumbromid, IVe)

A vegyületet norkotarnin fölős n-butilbromiddal vízfürdőn történő 10 perces melegítése útján 93%-os termeléssel nyertük, op.: 77 °C.

Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NBr}$ (343,24)
Számított: N: 4,09%, Br: 23,28%
Talált: N: 4,22%, Br: 23,12%

A pseudocianid op.-ja 56 °C.

Analízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ (288,33)
Számított: N: 9,72%
Talált: N: 9,59%

N-Benzil-nor-kotarninbromid (2-benzil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinoliniumbromid, IVf)

A vegyületet norkotarnin és benzilbromid benzolos oldatának forralása útján közel elméleti termeléssel nyertük. Op.: 162 C°.

Analízis: $C_{18}H_{16}O_3NBr$ (374,24)
Számított: N: 3,72%, Br⁻: 21,35%
Talált: N: 3,60%, Br⁻: 21,09%

A pszeudocianid op.-ja 135 C°.

Analízis: $C_{19}H_{16}O_3N_2$ (320,34)
Számított: N: 8,73%
Talált: N: 8,69%

Norkotarnin-hidrojodid (IVg)

0,33 g norkotarnin, 1 ml etilacetát, 0,5 ml III. r. butilbromid és 0,3 g NaJ keverékét forralva néhány perc múlva sárga kristályos csapadék vált ki; 2 ml etanolt hozzáadva éjszakán át állni hagytuk. Termelés: 0,518 g, etanoltól való átkristályosítás után 180—181 C°-on olvadó anyag, mely a norkotarninból jódhidrogénsavval előállított sóval olvadáspont-depressziót nem adott.

Analízis: $C_{11}H_{12}O_3NJ$ (333,14)
Számított: N: 4,20%, J⁻: 38,10%
Talált: N: 4,22%, J⁻: 38,08%

6,7-Metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

4,1 g (0,02 mol) norkotarnint 25 ml etilalkoholban oldottunk, és 25 ml tömény sósav és 12 g ónforgács hozzáadása után vízfürdőn 15 órán át forraltunk. A reakciókeveréket 40%-os nátronlúggal meglúgosítva éterrel kiráztuk; az éteres oldat szárítása és az oldószer lehajtása után visszamaradt olajhoz 6 ml etilalkoholt és 3 ml 48%-os brómhidrogénsavat, majd 10 ml acetont adtunk. A kivált csapadékot 24 órai állás után leszívattuk; termelés: 2,3 g (40%), butanolból való átkristályosítás után 240 C°-on bomlás közben olvadó anyag.

Analízis: $C_{11}H_{14}O_3NBr$ (288,15)
Számított: C: 45,84%, H: 4,90%, N: 4,86%, Br⁻: 27,73%
Talált: C: 45,85%, H: 4,67%, N: 4,69%, Br⁻: 27,87%

A brómhidrogénsavas sóból felszabadított bázis benzinből átkristályosítva 63 C°-on olvad.

Analízis: $C_{11}H_{12}O_3N$ (207,22)
Számított: C: 63,75%, H: 6,32%
Talált: C: 63,76%, H: 6,40%

5-Brómnorkotarnin (5-bróm-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokinolin, VII)

a) 1,03 (0,005 mól) norkotarnin 20 ml kloroformos oldatához 4,0 g (0,025 mól) bróm 5 ml kloroformos oldatát csepegtetjük. A kivált 2,35 g súlyú perbromidot acetonnal melegítve elbontjuk; termelés: 1,3 g (35,6%) sárga, tű alakú kristályokból álló anyag, mely butanolból való átkristályosítás után 178—179 C°-on olvad.

Analízis: $C_{11}H_{11}O_3NBr_2$ (365,05)
Számított: C: 36,20%, H: 3,18%, N: 3,83%, Br⁻: 21,83%
Talált: C: 36,57%, H: 3,28%, N: 3,57%, Br⁻: 21,95%

A brómhidrogénsav sóból felszabadított bázis benzol és benzin 1:1 elegyből átkristályosítva 141 C°-on olvad.

Analízis: $C_{11}H_{10}O_3NBr$ (284,12)
Számított: N: 4,93%
Talált: N: 4,78%

b) 2,85 g brómkotarnont (2-metoxi-5-bróm-6-vinil-piperonált, VIII⁷) 20 ml ammóniás absz. alkohol és 0,4 ml tömény KOH-oldattal leforrasztott csőben 28 órán át 120 C°-on melegítettünk. A reakciókeveréket bepárolva sötét színű olaj maradt vissza, melyből benzinnel 0,60 g (21%) 127 C°-on olvadó anyagot sikerült extrahálni. Ismételt átkristályosítással az op. 141 C°-ra emelkedett. Az anyag a norkotarnin brómozása útján nyert 5-brómkotarnin-bázissal olvadáspont-depressziót nem adott.

Köszönetet mondunk Batta Ilona okl. vegyésznek és Simonné Ormai Klára okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, Vadász György technikuskának és Tóth Terézia laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért, és az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a kiindulási anyag előállításához szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Kotarnon és ammónia alkoholos lúg jelenlétében történő egymásra hatása útján sikerült jó termeléssel a Decker és Becker² által hosszadalmas szintézissel nyert norkotarnint előállítanunk. A norkotarninból különböző alkilhalogenidekkel, illetve benzilbromiddal kotarnin-analagonokat (IVb—f) állítottunk elő farmakológiai kivizsgálás céljára. A norkotarninból ön és sósav hatására a 6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, bróm hatására pedig 5-brómnorkotarnin keletkezett.

Eine neue Isochinolin-Ringschlussreaktion II. Eine neue Synthese und chemische Umwandlungen des Norkotarnins (6,7-Methylendioxy-8-methoxy-3,4-dihydroisochinolin). D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits

Verfasser haben das Norkotarnin, welches von Decker und Becker² durch eine langwierige Synthese gewonnen wurde, mit guter Ausbeute durch Einwirkung von Ammoniak auf Kotarnon in Gegenwart von alkoholischer Lauge hergestellt. Das Norkotarnin wurde — zwecks pharmakologischer Untersuchungen — unter der Einwirkung verschiedener Alkylhalogenide, bzw. Benzylbromids in Kotarnin-analogone umgewandelt. Bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure wurde aus dem Norkotarnin 6,7-Methylendioxy-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, bei der Einwirkung von Brom 5-Bromnorkotarnin erhalten.

Budapest, Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke.
Érkezett, 1957. IX. 3.

⁷ H. Heimann: Untersuchungen über Bromcotarnin, Diss. Marburg 1882.

10. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izo-
kinolin-gyűrűzárási reakció III. A kotarnon re-
akciója aromás aminosokkal. -

M.Kém.Folyóirat 65. 37 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 19. 259 /1959/./

Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció III.*

A kotarnon reakciója aromás aminokkal

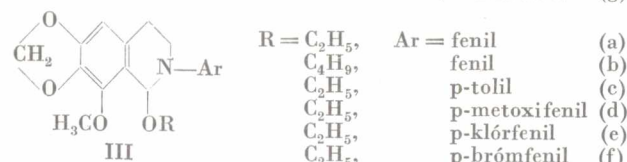
BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁLMÁN és KORBONITS DEZSŐ

Első közleményünkben¹ beszámoltunk arról, hogy a kotarnon (2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzaldehid, I) anilinnal lúgos etilalkoholos oldatban a kísérleti körülményektől függően vagy Schiff-bázis (kotarnon-anil, IIa), vagy 1-etoxi-2-fenil-norhidrokotarnin (IIIa) keletkezése közben reagál. Az utóbbi vegyület jó termeléssel keletkezik a kotarnon-anil lúgos alkoholban történő melegítésekor is.

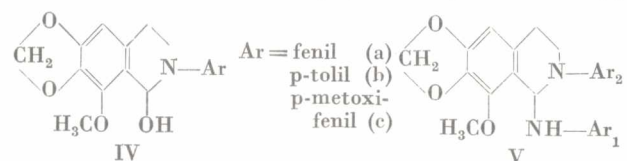
A reakció további tanulmányozása során egyes kísérleteknél az anyalúgokból kis mennyiségű, 142 C°-on olvadó kristályos anyagot is sikerült elkülönítenünk, mely elemzési adatai és kémiai viselkedése alapján az N-fenil-norkotarninból (IVa) anilin hatására keletkező 1-anilino-2-fenil-norhidrokotarninnal (Va) bizonyult azonosnak. Lúgos etilalkohol helyett lúgos n-butilalkoholban forralva anilin és kotarnon elegyét, az 1-anilino-2-fenil-norhidrokotarnin keletkezése lépett előtérbe az 1-n-butoxi-2-fenil-norhidrokotarnin (IIIb) keletkezésével szemben még akkor is, ha



Ar = fenil (a)
p-tolil (b)
p-metoxifenil (c)
p-klórfenil (d)
p-karboxifenil (e)
p-acetilfenil (f)
2,4-diklórfenil (g)



R = C₂H₅, C₄H₉, C₂H₅, C₂H₅, C₂H₅, C₂H₅
Ar = fenil (a)
fenil (b)
p-tolil (c)
p-metoxifenil (d)
p-klórfenil (e)
p-brómfenil (f)

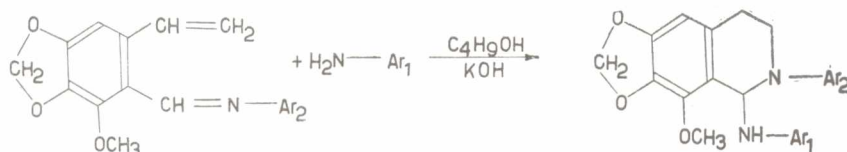


egy mol kotarnonra csak egy mol anilint vettünk. Kotarnon-anil lúgos n-butilalkoholban történő

melegítésekor 1-butoxi- és 1-anilino-vegyület keletkezett egymás mellett anilin hozzáadása nélkül is, tehát az elsődlegesen keletkező 1-n-butoxi-vegyület a kotarnon-anilból is el tud vonni anilint.

Ismeretes,² hogy minél erősebb bázis valamely I. r. aromás amin, annál könnyebben reagál aldehidekkel Schiff-bázisok keletkezése közben. A kotarnon és p-helyzetben különböző helyettesítőket viselő anilinok egymásrahatását vizsgálva azt találtuk, hogy a gyűrűzárás szempontjából is döntő jelentőségű az amin báziserőssége. A p-toluidin, mely a metilcsoport + I és hiperkonjugációs effektusa folytán erősebb bázis az anilinnál, jó termeléssel szolgáltat a kísérleti körülményektől függően Schiff-bázist, 1-alkoxi- vagy 1-arilamino-2-aril-norhidrokotarnint. Hasonlóan reagálnak kotarnonnal a p-helyzetben — I és + T effektusú szubsztituensekkel helyettesített anilinek is, függetlenül attól, hogy a + T effektus erősebb-e a — I effektusnál (p-anizidin) vagy fordítva (p-klór- és p-brómanilin). A p-klóranilin o-helyzetébe egy további klóratomot bevive, a két klóratom együttes hatása azonban már olyan mértékben elszegényíti elektronokban a N-atomot, hogy csupán Schiff-bázis keletkezik, gyűrűzáródás nem játszódik le. A — I és — T effektusú oxo-, illetve karboxi-csoporttal helyettesített anilinok (p-aminoacetofenon, p-aminobenzoészter) szintén csak Schiff-bázisok keletkezése közben reagálnak kotarnonnal, míg az igen erős — I és — T effektusú nitrocsoporthoz tartozó p-nitranilin az adott reakciókörülmények között Schiff-bázist sem ad.

A p-toluidinból, p-anizidinból, p-klór- és p-brómanilinból kotarnonhatásra keletkező Schiff-bázisok lúgos etilalkoholban melegítve szintén a megfelelő 1-etoxi-2-aril-norhidrokotarninokká, lúgos n-butilalkoholban arilaminok jelenlétében pedig különböző 1-arilamino-2-aril-norhidrokotarninokká alakíthatók át. E Schiff-bázisok lúgos n-butilalkoholban, a felépítésükben részt vevő amintól eltérő aminnal történő melegítésekor a nagyszámú kísérlet egyikénél sem észleltük az egyik aminnak a másik által történő kiszorítását;³ mindig csak egyféle, a gyűrűben levő N-en az eredetileg a Schiff-bázisban jelen volt arilcsoportot viselő származék keletkezett:



* II. közlemény: Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 118. 1958.

¹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

² B. A. Poraj-Kosic és A. L. Remizov: Zsurn. Obscs. Him., 24. 372. 1954.

³ B. A. Poraj-Kosic, A. L. Remizov: Problemi mehanizma organyiceszkij reakcij, Kijev, 1954. 238. o.

Első közleményünkben¹ azt is megemlítettük, hogy a különböző 1-alkoxi-2-fenil-norhidrokotarninok egymásba kölcsönösen átalakíthatók a megfelelő alkohollal történő, rövid ideig tartó melegítés útján. Így a közvetlen gyűrűzárási reakcióban nem keletkező 1-n-butoxi-származékok könnyen előállíthatók pl. az 1-etoxi-származékoknak n-butilalkoholból történő átkristályosítása útján. Az 1-es helyzetű alkoxi-csoportok arilamino-csoportokra is könnyen kicserélhetők a megfelelő aromás aminok behatására. A reakció fordított irányban is végbemegy; az 1-es helyzetű arilamino-csoportok könnyen kicserélhetők metoxi-, etoxi- vagy n-propoxi-csoportra a megfelelő alkoholokkal történő pár perces forralás útján. Kivételt képez a n-butilalkohol, melyből az 1-arilamino-származékok túlnyomó többsége változatlanul kristályosítható át; a vizsgált vegyületek közül egyedül az 1-p-tolilamino-2-p-tolil-nor-hidrokokotarnint (Vb) sikerült n-butilalkoholból történő ismételt átkristályosítással 1-n-butoxi-2-p-tolil-nor-hidrokokotarninná átalakítani. Az 1-es helyzetű arilamino-csoportok más arilamino-csoportra is kicserélhetők n-butilalkoholos oldatban aminokkal történő melegítés útján.

Mind az 1-alkoxi-, mind az 1-arilamino-származékok ásványi savval elbontva a 2. táblázatban feltüntetett 3,4-dihidroizokinoliniumsókká alakíthatók át, melyekből lúg hatására a megfelelő aminokarbinolok (IV, 3. táblázat) nyerhetők.

Kísérleti rész

A) Schiff-bázisok előállítása

Kotarnon-p-metilanil (IIb)

10,30 g (0,05 mol) kotarnont porceláncsészében 5,90 g (0,055 mol) p-toluidinnal eldörzsölünk, miközben a keverék elfolyósodik. Néhány órai állás után az anyag szilárdulni kezd, két napi állás után teljesen megszilárdul. 60 ml hideg etilalkohollal eldörzsölve leszívjuk. Termelés: 12,90 g (87,5%), 80 C°-on olvadó, halvány krémszínű por.

Analízis: $C_{18}H_{17}O_3N$ (295,33)
Számított: N: 4,74%
Talált: N: 4,74%

Kotarnon-p-metoxianil (IIc)

10,30 g (0,05 mol) kotarnon, 9,30 g (0,075 mol) p-anizidin, 3 ml piridin és 150 ml etilalkohol elegyét 10 percig szobahőfokon rázogatjuk, miközben teljesen homogén oldat keletkezik. További 1 perces, aktív szénrel történő rázogatás után az oldatot leszűrjük, 3 napig jégszekrényben állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat leszívjuk. Termelés: 12,65 g (81,3%) 82 C°-on olvadó anyag.

Analízis: $C_{18}H_{17}O_5N$ (311,33)
Számított: C: 69,44%, H: 5,50%, N: 4,50%
Talált: C: 69,37%, H: 5,24%, N: 4,85%

Teljesen azonos módon állítottuk elő az alábbi Schiff-bázisokat is:

Kotarnon-p-klóranil (IID)

Termelés: 82%. Op.: 91–92 C°.

Analízis: $C_{17}H_{14}O_3NCl$ (315,75)
Számított: C: 64,66%, H: 4,47%, N: 4,44%
Talált: C: 64,90%, H: 4,44%, N: 4,80%

Kotarnon-p-karbetoxianil (IIE)

Termelés: 68%. Op.: 92–95 C°.

Analízis: $C_{20}H_{19}O_5N$ (353,36)
Számított: C: 67,98%, H: 5,42%, N: 3,96%
Talált: C: 67,88%, H: 5,20%, N: 3,95%

Kotarnon-p-acetilanil (IIF)

10,30 g (0,05 mol) kotarnon, 8,80 g (0,065 mol) p-aminoacetofenon, 4 ml 50%-os kálilúg és 150 ml etilalkohol elegyét teljes oldódásig szobahőfokon rázogatjuk, szénrel derítve szűrjük, és 2 napig szobahőfokon, majd további néhány napig jégszekrényben állni hagyjuk. Termelés: 12,38 g (76,5%), alkoholból történő átkristályosítás után 130–131 C°-on olvadó, sárga, porszerű anyag.

Analízis: $C_{19}H_{17}O_4N$ (323,34)
Számított: C: 70,57%, H: 5,30%, N: 4,33%
Talált: C: 70,40%, H: 5,05%, N: 4,34%

Kotarnon-2,4-diklóranil (IIG)

1,03 g (0,005 mol) kotarnont és 0,9 g (0,0055 mol) 2,4-diklóranilint 4 ml benzol jelenlétében mozsárban alaposan összedörzsölünk, miközben a keverék teljesen elfolyósodik. A benzol elpárolgása után visszamaradó szilárd, kemény anyagot porítjuk, majd benzollal kimossuk. Termelés: 1,1 g (63%), 88–90 C°-on olvadó anyag.

Analízis: $C_{17}H_{13}O_3NCl_2$ (350,19)
Számított: N: 3,24%
Talált: N: 3,26%

B) 1-Alkoxi-2-aril-nor-hidrokokotarninok előállítása

1-Etoxi-2-(p-tolil)-nor-hidrokokotarnin (IIIc)

a) 6,00 g (0,029 mol) kotarnont és 4,70 g (0,044 mol) p-toluidint 70 ml etilalkohol és 1,2 ml 60%-os kálilúg elegyével vízfürdőn 2 órán át forralunk, majd az oldatot szénrel derítve leszűrjük. Néhány napi jégszekrényben állás után a kivált színtelen kristályokat leszívjuk. Termelés: 5,52 g (55,5%). Op.: 128 C°.

b) 1,47 g (0,005 mol) kotarnon-p-metilanilt 15 ml etilalkohol és 0,2 ml 50%-os kálilúg elegyével vízfürdőn 2 órán át forralunk; a reakciókeveréket éjszakán át jégszekrényben állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat leszívjuk. Termelés: 1,24 g (72,7%). Op.: 127–128 C°.

Analízis: $C_{20}H_{23}O_4N$ (341,39)
Számított: C: 70,36%, H: 6,79%
Talált: C: 70,55%, H: 6,62%

Teljesen hasonló módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

1-Etoxi-2-(p-metoxifenil)-nor-hidrokokotarnin (IIId)

Termelés: 66% (kotarnonból és p-anizidinből), illetve 67% (Schiff-bázisból). Op.: 115–117 C°.

Analízis: $C_{20}H_{23}O_5N$ (357,39)
Számított: C: 67,21%, H: 6,48%
Talált: C: 67,38%, H: 6,46%

1-Etoxi-2-(p-klórfenil)-nor-hidrokokotarnin (IIIe)

Termelés: 89% (kotarnonból és p-klóranilinból), illetve 85% (Schiff-bázisból). Op.: 154 C°.

Analízis: $C_{19}H_{20}O_4NCl$ (361,82)
Számított: C: 63,07%, H: 5,57%, N: 3,87%
Talált: C: 63,25%, H: 5,68%, N: 4,17%

1. táblázat
1-Arilamino-2-aryl-nor-hidroktarninok (V)

Ar ₁	Ar ₂	Op. C°	Termelés	Bruttó képlet	Molekula-súly	C%		H%		N%	
						számi-tott	talált	számi-tott	talált	számi-tott	talált
p-Metoxifenil	fenil	133	77 ^d , 75 ^b	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ N ₂	404,45	71,27	71,41	5,98	5,50		
p-Klórfenil	„	135—136	77 ^b , 70 ^c	C ₂₃ H ₂₁ O ₃ N ₂ Cl	408,88	67,56	67,80	5,18	4,89		
p-Acetilfenil	„	172	93 ^b , 98 ^d	C ₂₅ H ₂₄ O ₄ N ₂	416,46					6,73	6,51
p-Nitrofenil	„	170	80 ^b , 77 ^d	C ₂₃ H ₂₁ O ₅ N ₃	419,42	65,86	65,74	5,05	4,81		
Fenil	p-tolil	126	71 ^b , 99 ^c	C ₂₄ H ₂₄ O ₃ N ₂	388,45	74,20	74,34	6,23	6,23		
p-Tolil	„	129	80 ^a	C ₂₅ H ₂₆ O ₃ N ₂	402,48					6,96	7,09
p-Metoxifenil	„	123	33 ^b , 95 ^c	C ₂₅ H ₂₆ O ₄ N ₂	418,48					6,69	6,64
α-Naftil	„	159	75 ^b , 97 ^c	C ₂₈ H ₂₆ O ₃ N ₂	438,50	76,69	76,51	5,98	5,80		
p-Klórfenil	„	142	60 ^b , 87 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	422,90	68,16	68,03	5,49	5,19		
p-Acetilfenil	„	182	90 ^b , 96 ^c	C ₂₆ H ₂₆ O ₄ N ₂	430,48	72,54	72,55	6,09	6,13		
p-Nitrofenil	„	175	86 ^b , 64 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₅ N ₃	417,45	66,50	66,68	5,35	5,41	9,70	9,59
Fenil	p-metoxifenil	136	84 ^b , 94 ^c	C ₂₄ H ₂₄ O ₄ N ₂	404,45	71,27	70,93	5,97	5,82		
p-Tolil	„	139	79 ^b , 93 ^c	C ₂₅ H ₂₆ O ₄ N ₂	418,48	71,74	71,67	6,26	6,04		
p-Metoxifenil	„	137	72 ^a	C ₂₅ H ₂₆ O ₅ N ₂	434,48					6,45	6,65
α-Naftil	„	162—163	96 ^b , 87 ^c	C ₂₈ H ₂₆ O ₄ N ₂	454,51	73,99	74,03	5,77	6,04	6,16	6,20
p-Klórfenil	„	137	42 ^b , 97 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ Cl	438,90	65,67	65,39	5,28	5,55		
p-Nitrofenil	„	157	72 ^b , 86 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₆ N ₃	449,44					9,35	9,34
Fenil	p-klórfenil	162—163	73 ^b , 98 ^c	C ₂₃ H ₂₁ O ₃ N ₂ Cl	410,87	67,56	67,83	5,18	5,13		
p-Tolil	„	140	76 ^b , 95 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	422,90	68,16	68,03	5,49	5,17		
p-Metoxifenil	„	148	57 ^b , 100 ^c	C ₂₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ Cl	438,90	65,67	65,94	5,28	5,58		
α-Naftil	„	179	46 ^b	C ₂₇ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	458,93					6,11	6,35
p-Klórfenil	„	155	58 ^a	C ₂₃ H ₂₀ O ₃ N ₂ Cl ₂	443,33	62,31	62,36	4,55	4,36	6,32	6,51
p-Nitrofenil	„	176	69 ^b	C ₂₃ H ₂₆ O ₅ N ₃ Cl	453,87					9,26	9,08
p-Brómfenil	p-brómfenil	169	72 ^a	C ₂₃ H ₂₀ O ₃ N ₂ Br ₂	532,25					5,26	5,43

^a Kotarnon és arilamin lúgos butilalkoholban történő forralása útján.

^b Schiff-bázis és arilamin lúgos butilalkoholban történő forralása útján.

^c A megfelelő aminokarbinol és arilamin egymáshatása útján.

^d 1-Arilamino-2-aryl-norhidroktarninból átaminálással.

2. táblázat
2-Aril-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokininiumsó

Ar	Op. C°	Bruttó képlet	Molekula-súly	C%		H%		N%		Hlg%	
				számi-tott	talált	számi-tott	talált	számi-tott	talált	számi-tott	talált
p-Tolil	164	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ NBr	376,25	57,45	57,48	4,82	4,81			21,24	21,10
p-Metoxifenil	158	C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NBr	392,25							20,37	19,83
p-Klórfenil	151	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ NCl ₂	352,22					3,98	4,05	10,06	9,93
p-Brómfenil	232	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ NBr ₂	441,14	46,28	46,71	3,43	3,24			18,12	18,44

3. táblázat
1-Oxi-2-aryl-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokininok (IV)

Ar	Op. C°	Bruttó képlet	Molekula-súly	C%		H%		N%	
				számi-tott	talált	számi-tott	talált	számi-tott	talált
o-Tolil	95—97	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N	313,34	68,99	69,39	6,11	5,85		
p-Metoxifenil	101—102	C ₁₈ H ₁₉ O ₅ N	329,34	65,64	65,81	5,82	5,72		
p-Klórfenil	102—103	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ NCl	333,77	61,17	61,44	4,83	4,38		
p-Brómfenil	160	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ NBr	378,23	53,98	53,95	4,26	3,89	3,70	3,62

1-Etoxi-2-(p-brómfenil)-nor-hidrokozartin (III f)

Termelés : 78 % (kotarnonból és p-brómanilinból). Op. : 162—163 C°.

Analízis : $C_{19}H_{20}O_4NBr$ (406,28)
 Számított : C : 56,16%, H : 4,92%
 Talált : C : 56,04%, H : 4,82%

1-n-Butoxi-2-fenil-nor-hidrokozartin (III g)

a) 2,0 g (0,0061 mol) 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokozartin 9 ml n-butilalkoholban vízfürdőn 10 percig melegítünk. Jégszekrényben állás után a kivált kristályokat leszívjuk. Termelés : 1,35 g (62 %). Op. : 59—60 C°.

Analízis : $C_{21}H_{25}O_4N$ (355,42)
 Számított : C : 70,96%, H : 7,00%
 Talált : C : 70,87%, H : 7,15%

b) 2,81 g (0,1 mol) kotarnon-anil, 60 ml n-butilalkohol és 0,4 ml 50%-os kálikum elegyét 40 percig vízfürdőn melegítjük. Termelés : 0,80 g (23 %) 57—59 C°-on olvadó anyag. Az anyalúgból hosszabb ideig tartó állás után 0,52 g (14 %) 135—138 C°-on olvadó 1-anilino-2-fenil-nor-hidrokozartin válik ki.

A megfelelő 1-etoxi-származék átéterezésével állítottuk elő az alábbi vegyületeket is :

1-n-Butoxi-2-(p-tolil)-nor-hidrokozartin (III h)

Termelés : 69 %. Op. : 82 C°.
 Analízis : $C_{22}H_{27}O_4N$ (369,45)
 Számított : C : 71,52%, H : 7,37%
 Talált : C : 71,28%, H : 7,10%

1-n-Butoxi-2-(p-klórifenil)-nor-hidrokozartin (III i)

Termelés : 81,3 %. Op. : 84—86 C°.
 Analízis : $C_{21}H_{24}O_4NCl$ (389,87)
 Számított : C : 64,69%, H : 6,21%
 Talált : C : 64,26%, H : 5,96%

c) 1-Arilamino-2-aril-nor-hidrokozartinok előállítása**1-Anilino-2-fenil-nor-hidrokozartin (Va)**

1,45 g KOH, 1,45 ml víz, 100 ml n-butilalkohol, 12,36 g (0,06 mol) kotarnon és 11,5 ml (0,127 mol) anilin elegyét 2 óra hosszat vízfürdőn melegítjük. Az oldatot jégszekrényben 2 napig állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat leszívjuk. Termelés : 18,02 g (80,5 %), n-butilalkoholból történő átkristályosítás után 142 C°-on olvadó anyag, mely az N-fenil-nor-kotarninból anilin hatására keletkező termékkel olvadáspont-depressziót nem ad.

Analízis : $C_{23}H_{29}O_3N_2$ (374,43)
 Számított : C : 73,77%, H : 5,92%, N : 7,48%
 Talált : C : 73,80%, H : 5,55%, N : 7,40%

1-p-Tolilamino-2-fenil-nor-hidrokozartin (Vb)

1,40 g (0,005 mol) kotarnon-anil, 0,59 g (0,0055 mol) p-toluidin, 12 ml n-butilalkohol és 0,2 ml kálikum elegyét vízfürdőn 30 percig melegítjük. A leszűrt oldatot lehűtve a kivált kristályokat leszívjuk. Termelés : 1,30 g (67 %), többszöri butilalkoholos átkristályosítás után 140 C°-on olvadó anyag, mely az N-fenil-nor-kotarninból p-toluidin hatására keletkező termékkel olvadáspont-depressziót nem ad.

Analízis : $C_{24}H_{29}O_3N_2$ (388,45)
 Számított : C : 74,20%, H : 6,23%
 Talált : C : 74,22%, H : 6,21%

1- α -Naftilamino-2-fenil-nor-hidrokozartin (Vc)

1,87 g (0,005 mol) 1-anilino-2-fenil-nor-hidrokozartin, 0,78 g (0,0051 mol) α -naftilamin és 8 ml n-butilalkohol elegyét szobahőfokon rázógépen 1 óráig rázatjuk. Termelés : 1,95 g (92 %), 157—158 C°-on olvadó termék.

Analízis : $C_{27}H_{24}O_3N_2$ (424,48)
 Számított : C : 70,39%, H : 5,70%
 Talált : C : 76,48%, H : 6,11%

A fenti vegyületek analógiájára állítottuk elő az 1. táblázatban összefoglalt 1-arilamino-2-aril-nor-hidrokozartinokat is.

Köszönetet mondunk *Batta Ilona* okl. vegyésznek és *Simonné Ormai Klára* okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, *Kolonits Pál* okl. vegyész-mérnöknek és *Vadász György* technikuskának a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért, és az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a kiindulási anyag előállításához szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Megállapítottuk, hogy a p-helyzetben + I, + T vagy - I, + T effektusú csoportokkal helyettesített aromás aminok — az anilinhoz hasonlóan — kotarnonnal (I) lúgos alkoholos oldatban, a kísérleti körülményektől függően vagy Schiff-bázisok (II) vagy a N-en különböző aril-csoportokkal helyettesített hidrokozartin-analagonok 1-alkoxi- (III) és 1-arilamino-származékai (V) keletkezése közben reagálnak; az utóbbi izokinolinvázas vegyületek lehet eljutni a megfelelő Schiff-bázisok lúgos alkoholos oldatban történő melegítése útján is. A - I, - T effektusú helyettesítő viselő aromás aminok csak Schiff-bázist képeznek, vagy az adott reakciókörülmények között egyáltalán nem reagálnak kotarnonnal. — Vizsgáltuk az 1-es helyzetű alkoxi- és arilamino-csoportok kölcsönös kicserélhetőségét is.

Eine neue Isochinolin-Ringschlussreaktion III. Die Reaktion des Kotarnons mit aromatischen Aminen. D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits

Verfasser stellten fest, dass in p-Stellung durch Gruppen von + I, + T bzw. von - I, + T Effekt substituiert aromatische Amine — ähnlich dem Anilin — mit Kotarnon (I) in alkalisch alkoholischer Lösung, — von den Reaktionsbedingungen abhängig — entweder unter Bildung von Schiff-schen Basen (II), oder von 1-Alkoxy- (III) bzw. 1-Arylaminderivaten (V) am Stickstoff durch verschiedene Arylgruppen substituiert Hydrokozartinanalogen reagieren; letztere Verbindungen mit Isochinolinskelett sind auch durch Erwärmen der entsprechenden Schiff-schen Basen in alkalisch alkoholischer Lösung erhaltbar. Aromatische Amine mit Substituenten von - I, - T Effekt bilden nur Schiff-sche Basen, oder reagieren unter den gegebenen Reaktionsbedingungen überhaupt nicht mit Kotarnon. — Es wurde auch die gegenseitige Austauschbarkeit der in Stellung 1 vorhandenen Alkoxy-, bzw. Arylaminogruppen untersucht.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.
 Erkezett : 1958. VIII. 1.

11. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izo-
kinolin-gyűrűzárási reakció IV. A kotarnon re-
akciója alifás aminosokkal. -

M.Kém.Folyóirat 65. 78 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 19. 267 /1959/./

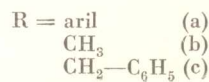
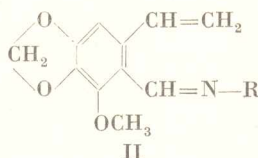
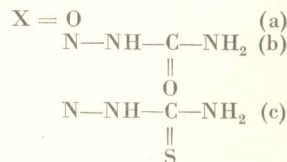
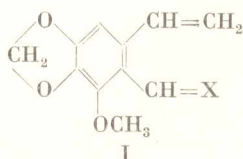
Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció IV.

A kotarnon reakciója alifás aminokkal

BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁLMÁN és KORBONITS DEZSŐ

Előző közleményeinkben¹⁻³ beszámoltunk arról, hogy a kotarnon (2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzaldehid, Ia) alkoholos lúg jelenlétében aromás aminokkal a kísérleti körülményektől és az amin szubsztituenseitől függően vagy Schiff-bázisok (IIa), vagy a N-en különböző arilcsoportokkal helyettesített hidrokotarnin-analagonok 1-alkoxi-(III) és 1-arilamino-származékai (IV) keletkezése közben reagál, ammóniával pedig norkotarnint (V) ad; a norkotarnin kvaternerizálása útján a N-en

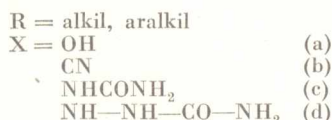
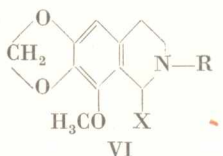
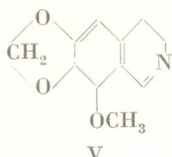
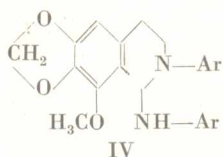
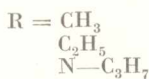
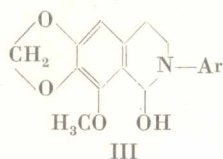
különböző alkil-, illetve aralkilcsoportokkal helyettesített kotarnin-analagonok (VIa) sóihoz jutottunk el.



¹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

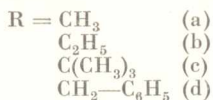
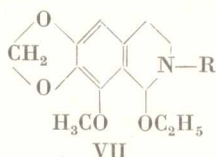
² Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 118. 1958.

³ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 37. 1959.



Ez utóbbi vegyületeket megkíséreltük közvetlenül kotarnonból a megfelelő aminnal lúgos-alkoholos oldatban történő melegítéssel is előállítani. A vizsgált aminok közül a metilamin és a benzilamin néhány perces enyhe melegítés után jól kristályosodó Schiff-bázist (IIb és c) adott; etilaminnal és III. r.-izobutilaminnal nem sikerült egységes összetételű kondenzációs terméket nyerni. Mind az eredeti reakciókeverékek, mind a kiperparált Schiff-bázisok lúgos alkohollal történő további melegítésekor nagyon gyenge termeléssel a megfelelő izokinolin-gyűrűs vegyületek keletkeztek, melyeket nehezen oldódó, jól kristályosodó pszeudocianidjuk (VIb) alakjában különítettünk el és azonosítottunk.

Lényegesen jobb termeléssel megy végbe a gyűrűzárás, ha akár a kotarnon és az amin, akár a Schiff-bázis melegítését lúgos alkoholos oldatban alkálicianid jelenlétében végezzük, amikor az elsődlegesen keletkező, rendkívül érzékeny, könnyen bomló 1-etoxi-hidrokotarnin⁴ (VIIa) és analogjai (VIIb—d) rögtön a stabilis pszeudocianidokká alakulnak át. Ilyen körülmények között kielégítő termeléssel sikerült gyűrűzárást megvalósítanunk olyan aminokkal is, melyek jól definiált Schiff-bázist nem adtak; egyebek között sikerült a norkotarnin alkilezése útján elő nem állítható III. r.-izobutylszármazékot is megkapnunk (a norkotarnin a III. r.-izobutylhalogenidekkel halogénhidrogénsav lehasadása közben reagál).



Ugyancsak jó termelések érhetők el, ha karbamid jelenlétében hajtjuk végre a reakciót; ekkor a szintén jól kristályosodó, állandó 1-ureido-származékok^{5,6} (VIc) keletkeznek.

⁴ M. Freund és P. Bamberg: Ber., 35. 1753. 1902.

⁵ B. B. Dey and P. L. Kantam: J. Indian Chem. Soc., 12. 421. 1935.

⁶ Beke D. és Harsányi K.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 201. 1956.

A Schiff-bázisok melegítését lúgos-alkoholos oldatban szemikarbazid jelenlétében végezve, a várt 1-szemikarbazido-vegyületek (VIId) csak kis mennyiségben keletkeztek, a Schiff-bázis nagyobb része kotarnon-szemikarbazonná (Ib) alakult át, tehát a gyűrűzárási reakcióval párhuzamosan transzaminálás ment végbe. Tioszemikarbazid jelenlétében megkísérelve a gyűrűzárást, kizárólag kotarnon-tioszemikarbazon (Ic) sikerült a reakciókeverékből elkülönítenünk, itt tehát a transzaminálás sebessége sokkal nagyobb, mint a gyűrűzárásé.

A pszeudocianidok, az ureido- és szemikarbazido-származékok ásványi savval könnyen elbonthatók és a megfelelő 3,4-dihidroizokinoliniumsókká alakíthatók át.

Kísérleti rész

Schiff-bázisok előállítása

2-Vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzilidén-metilimin (IIb)

5,15 g (0,025 mol) kotarnont 40 ml metilalkohol és 4 ml 50%-os kálilúg elegyében 40 C°-on feloldunk, majd rázogatós közben 10 ml 50%-os vizes metilamin-oldatot (0,15 mol) adunk hozzá. Az edény falát üvegbottal kapargatva néhány perc múlva kristályok kezdenek kiválni, melyeket 1 napi jégszekrényben állás után leszűrünk. Termelés: 5,12 g (93%), 85–87 C°-on olvadó kristályos anyag.

Analízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (219,23)

Számított: C: 65,74%, H: 5,98%, N: 6,39%

Talált: C: 65,75%, H: 5,90%, N: 6,29%

2-Vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzilidén-benzilimin (IIc)

1,03 g (0,005 mol) kotarnont 15 ml metilalkohol, 4 ml 50%-os kálilúg és 2 ml piridin elegyében oldunk 40 C°-on, majd az oldathoz 0,9 ml (0,92 g, 0,009 mol) benzilamint adunk. A kiváló sárga olaj kapargatásra kristályos anyaggá alakul át, melyet éjszakán át jégszekrényben állni hagyunk, majd leszívunk. Termelés: 1,35 g (92%), metilalkoholból való átkristályosítás után 70–71 C°-on olvadó, tűs kristályok.

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (295,33)

Számított: C: 73,20%, H: 5,80%

Talált: C: 73,02%, H: 5,45%

Gyűrűzárás alkálicianid jelenlétében

N-Etil-norkotarnin-pszeudocianid [2-etil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-karbonsav-(1)-nitril]

0,52 g (0,0025 mol) kotarnon, 4 ml etilalkohol, 0,05 ml 60%-os kálilúg, 2 ml 50%-os etilamin-oldat (0,02 mol) és 0,2 g káliumcianid 4 ml vízzel készült oldatának elegyét 30 percig forraljuk. A lehűléskor kiváló kristályokat 1 napi jégszekrényben állás után leszívunk. Termelés: 0,38 g (58%), etilalkoholból átkristályosítás után 146

C°-on olvadó anyag, mely az N-etil-norkotarnin-jodidból² káliumcianid hatására keletkező pszeudocianiddal olvadáspont-depressziót nem ad.

Analízis: $C_{14}H_{16}O_3N_2$ (260,29)
Számított: C: 64,60%, H: 6,20%, N: 10,76%
Talált: C: 64,49%, H: 6,19%, N: 10,79%

N-III. r.-Izobutil-norkotarnin-pszeudocianid [2-III. r.-izobutil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinkarbonsav-(1)-nitril]

1,03 g (0,005 mol) kotarnon, 6 ml etilalkohol, 0,2 ml 60%-os kálilúg, 3 ml 50%-os III. r.-izobutilamin-oldat és 0,33 g káliumcianid 2 ml vízzel készült oldatának elegyét vízfürdön 10 percig forraljuk. Termelés: 0,75 g (52%), etilalkoholból történő átkristályosítás után 106–107 C°-on olvadó anyag.

Analízis: $C_{16}H_{20}O_3N_2$ (288,34)
Számított: C: 66,63%, H: 6,99%
Talált: C: 66,79%, H: 6,88%

N-Benzil-norkotarnin-pszeudocianid [2-benzil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinkarbonsav-(1)-nitril]

1,48 g (0,005 mol) IIc-t 6 ml etilalkoholban 0,1 ml 60%-os kálilúg és 0,32 g káliumcianid hozzáadásával vízfürdön 1 órát forraljuk. Lehűléskor olaj válik ki, mely kapargatásra megszilárdul. Termelés: 1,15 g (71,5%), alkoholból történő átkristályosítás után 135 C°-on olvadó anyag, mely az N-benzil-norkotarninbromidból káliumcianid hatására keletkező pszeudocianiddal² olvadáspont-depressziót nem ad.

Gyűrűzáras karbamid jelenlétében

1-Ureido-hidrokotarnin [1-ureido-2-metil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin]

1,1 g (0,005 mol) IIb, 5 ml etilalkohol, 0,2 ml 60%-os kálilúg és 0,33 g (0,0055 mol) karbamid elegyét vízfürdön 10 percig forraljuk. Néhány napi állás után kristálykiválás indul meg, melyet jégszekrényben történő lehűtéssel teszünk teljessé. Termelés: 0,71 g (51%) 171 C°-on olvadó anyag, mely a kotarninból karbamiddal előállított 1-ureido-hidrokotarninnal⁶ olvadáspont-depressziót nem ad.

1-Ureido-2-benzil-nor-hidrokotarnin [1-ureido-2-benzil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin]

1,48 g (0,005 mol) IIc, 4,2 ml etilalkohol, 0,2 ml 60%-os kálilúg és 0,32 g (0,053 mol) karbamid elegyét 10 percig vízfürdön forraljuk. Lehűléskor 1,30 g (73%), etilalkoholból történő átkristályosítás után 159–160 C°-on olvadó anyag válik ki.

Analízis: $C_{19}H_{21}O_4N_3$ (355,38)
Számított: C: 64,21%, H: 5,96%, N: 11,38%
Talált: C: 64,24%, H: 5,44%, N: 11,46%

Az anyagot sósavval elbontva, majd közömbösí-

tés után pszeudocianiddá alakítva az N-benzil-norkotarninbromidból káliumcianid hatására keletkező pszeudocianiddal olvadáspont-depressziót nem adó anyagot kapunk.

Gyűrűzáras szemikarbazid jelenlétében

1-Szemikarbazido-2-benzil-nor-hidrokotarnin [1-szemikarbazido-2-benzil-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin]

1,48 g (0,005 mol) IIc, 10 ml etilalkohol, 0,6 ml 60%-os kálilúg és 0,65 g (0,006 mol) szemikarbazid-hidroklorid elegyét 10 percig vízfürdön forraljuk. Másnap a kivált kristályokat leszűrjük, és egyidejűleg a kivált konyhasó eltávolítása céljából vízzel kimossuk. A szűrőn visszamaradó 1,0 g (76%), butilalkoholból történő átkristályosítás után 194 C°-on olvadó anyag kotarnon-szemikarbazonnal nem ad olvadáspont-depressziót. — Az anyalúgból néhány napi jégszekrényben állás után további 0,40 g (21,6%) szintelen kristályos anyag válik ki, mely butilalkoholból átkristályosítva 147 C°-on olvad és az N-benzil-norkotarninbromidból nyert szemikarbazido-vegyülettel olvadáspont-depressziót nem ad.

Analízis: $C_{18}H_{22}O_4N_4$ (370,40)
Számított: C: 61,61%, H: 5,99%, N: 15,13%
Talált: C: 61,54%, H: 5,72%, N: 15,45%

Kotarnon-szemikarbazon (Ib). Op.: 194 C°.

Analízis: $C_{12}H_{13}O_4N_3$ (263,24)
Számított: C: 54,75%, H: 4,97%
Talált: C: 54,89%, H: 4,95%

Kotarnon-tioszemikarbazon (Ic). Op.: 174 C°.

Analízis: $C_{12}H_{13}O_3N_3S$ (279,30)
Számított: C: 51,60%, H: 4,69%, N: 15,04%
Talált: C: 51,51%, H: 4,65%, N: 15,01%

Köszönetet mondunk Batta Ilona okl. vegyésznek és Simonné Ormai Klára okl. vegyész-mérnöknek a mikroanalízisek elvégzéséért, Tóth Terézia laboránsnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért és az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a kiindulási anyag előállításához szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Szerzők kotarnon (Ia) és alifás aminok, valamint benzilamin vagy a belőlük készült Schiff-bázisok (IIb és c) lúgos alkoholban, alkálicianid vagy karbamid jelenlétében történő melegítése útján izokinolinvázis vegyületeket: az 1-es helyzetben cián-, illetve ureido-csoporttal helyettesített hidrokotarnin-analagonokat (VIb, illetve VIc) állítottak elő, melyek ásványi savak hatására a nitrogénen küiönöző alkil-, illetve aralkil-csoportokkal helyettesített kotarnin-analagonok (VIA) sóivá alakíthatók át.

**Eine neue Isochinolin-Ringschlussreaktion IV.
Die Reaktion des Kotarnons mit aliphatischen
Aminen.** *D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits*

Verfasser haben durch Erwärmen von Kotarnon (Ia) und aliphatischen Aminen, bzw. Benzylamin, oder aber der aus denselben hergestellten Schiffschen Basen in alkoholischer Lauge, in Gegenwart von Alkalicyaniden, oder Harnstoff,

Verbindungen mit Isochinolin-Skelett: in Stellung 1 durch eine Cyan-, bzw. Ureidogruppe substituierte Hydrokotarninanaloga (VIb, bzw. VIc) gewonnen, welche durch Einwirkung von Mineralsäuren in die Salze von am Stickstoff durch verschiedene Alkyl-, und Aralkylgruppen substituierten Kotarninanalogen (VIa) überführbar sind.

Budapest, Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1958. VIII. 1.

12. sz. melléklet

Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: Egy új izo-
kinolin-gyűrűzárási reakció V. A reakció mecha-
nizmusának vizsgálata. -

M.Kém.Folyóirat 65. 298 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 20. 407 /1959/./

Egy új izokinolin-gyűrűzárási reakció V.

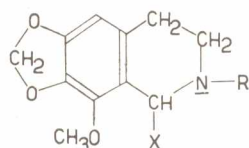
A reakció mechanizmusának vizsgálata

BEKE DÉNES, HARSÁNYI KÁLMÁN és KORBONITS DEZSŐ

Előző közleményeinkben¹⁻⁴ beszámoltunk arról, hogy a kotarnon (2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzaldehid) aminosokkal lúgos alkoholos oldatban a kísérleti körülményektől függően vagy Schiff-bázisok (I), vagy az 1-es helyzetben alkoxi-, vagy arilamino-csoporttal, vagy — alkálicianidnak, illetve karbamidnak a reakciókeverékhez történő hozzáadása esetén — cián-, illetve ureido-csoporttal helyettesített 1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin-származékok (II) keletkezése közben reagál. Pl. kotarnon és anilin esetében, ugyanazon



I
R = alkil, aralkil, aril



II
R = alkil, aralkil, aril
X = alkoxi, NHAr, CN, NHCONH₂

¹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

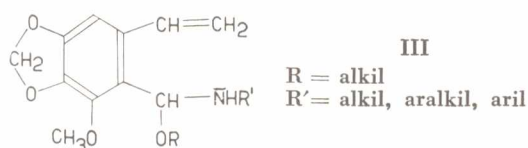
² Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 118. 1958.

³ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 37. 1959.

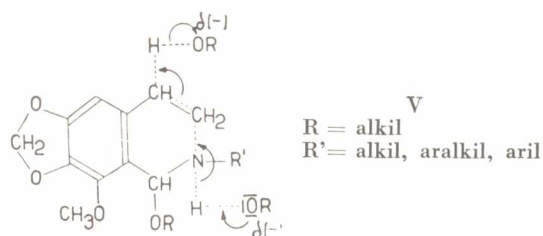
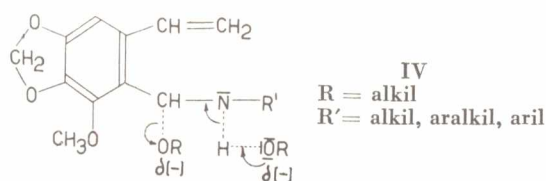
⁴ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 78. 1959.

összetételű reakciókeverékből is, néhány napi jégsczékényben állás után Schiff-bázis (kotarnon-anil, I, $R = C_6H_5$), 2 órai forralás vagy kb. 1 hónapi szobahőfokon állás után 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokozarnin (2-fenil-8-metoxi-1-etoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokolinin, II, $X = OC_2H_5$, $R = C_6H_5$) kristályosodik ki; a Schiff-bázis leszűrése után visszamaradó anyalúgból ugyancsak a tetrahidroizokolinin-származék különíthető el. Az utóbbi vegyületet jó termeléssel kaptuk meg a Schiff-bázis lúgos alkoholban történő melegítésekor is.

A kotarnon az aminnal lúgos alkoholban nyilvánvalóan geminális alkoxiamin (III) keletkezése közben reagál; ilyen vegyületeket *McLeod* és *Robinson*⁵ el is különített formaldehid és II. r. aminok egymásrahatásakor különböző alkoholokban, K_2CO_3 jelenlétében. A Schiff-bázis keletkezése III-ból közönséges eliminációs reakció,

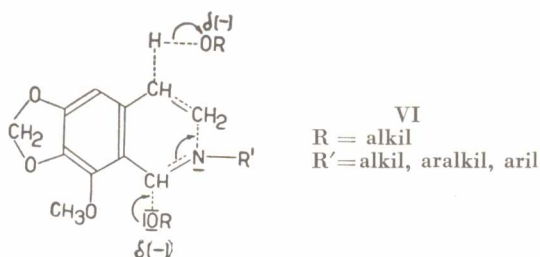


melyet az alkoxid-ionnak a N-en levő H-atom elleni támadása indít el. A hidrogén leszakadása-kor felszabaduló elektronok azonban nemcsak a N-nel szomszédos szénatom felé tudnak eltolódni π -kötés létesítése és a szénatomhoz kapcsolódó alkoxi-csoport egyidejű letaszítása közben, hanem a vinil-csoport β -szénatomja ellen is képesek nukleofil támadást intézni; az így kialakuló hatagú gyűrű egy oldószermolekulától elragadott protonnak a vinil-csoport α -szénatomján történő megkötésével stabilizálódik és II ($X = \text{alkoxi}$) keletkezik. A kétféle reakciótermékhez vezető átmeneti állapotokat a IV és V képletekkel tüntethetjük fel.



Könnyen elképzelhető II keletkezése a Schiff-bázisból is az alkoxid-ionnak az azometin-szénatomon történő támadásával és egy alkohol-

molekuiától elhódított protonnak a vinil-csoport α -helyzetű szénatomján történő megkötésével (a VI átmeneti állapoton keresztül), annál is inkább, mert a Schiff-bázisban a gyűrűzárásban részt vevő csoportok vegyértékorientációja és polaritása folytán kvázi-hatagú gyűrű jelenléte tételezhető fel.



Annak a kérdésnek eldöntésére, hogy pl. kotarnon és anilin egymásrahatásakor a kétféle reakciótermék konkurrens reakciók eredményeképpen keletkezik-e III-ból, vagy pedig a Schiff-bázis közbelső termék II ($X = OC_2H_5$, $R = C_6H_5$) keletkezésénél, megvizsgáltuk a reakciókeverékből különböző időpontokban kivett és „befagyasztott” próbák katalitikus hidrogénezéssel szembeni viselkedését, illetve hidrogénfogyasztását. Közvetlenül a kiindulási anyagok összeöntése, valamint a reakció teljes lejátszódása után 1 mol H_2 -nek kell fogynia, minthogy mind a kotarnon (hasonlóan egyes α, β -telítetlen oxovegyületekhez), mind II ($X = OC_2H_5$, $R = C_6H_5$) 1 mol H_2 -t vesz fel¹. Ha a reakció folyamán közbelső terméként kotarnon-anil keletkezik (mely 2 mol H_2 -t fogyaszt¹) és mérhető mennyiségben van jelen a reakciókeverékben, akkor a reakció kezdő- és végpontja közé eső időpontokban a „befagyasztott” reakciókeverékből kivett próbának 1 molnál több H_2 -t kell fogyasztania.

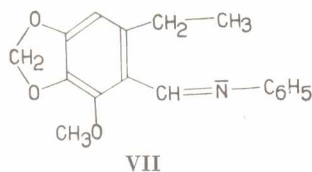
Kísérleteink azt mutatták, hogy bármely közbelső időpontban megszakítva a reakciót, a kivett próba hidrogénfogyasztása nem emelkedik a közvetlenül a reakciókomponensek elegyítése után mért 1 molnyi érték fölé, tehát Schiff-bázis jelenléte nem volt kimutatható a reakciókeverékben. A különböző időpontokban kivett próbák preparatív feldolgozásánál sem sikerült Schiff-bázis jelenlétét kimutatni.

Előre elkészített Schiff-bázis lúgos alkoholban történő forralásakor a különböző időpontokban kivett próbák katalitikus hidrogénezése azt mutatja, hogy a hidrogénfogyasztás a kezdeti 2 molról rohamosan 1 molra csökkent, tehát a Schiff-bázis igen gyorsan eltűnt a reakciókeverékből. Ennek ellenére a különböző időpontokban kivett próbák preparatív feldolgozásánál nyert kristályos csapadék (olvadáspont és H_2 -fogyasztás alapján) kotarnon-anil és II ($X = OC_2H_5$, $R = C_6H_5$) keverékének bizonyult; az 5 perces forralás után kivett próbából, mely katalitikus hidrogénezéskor már csak 1 mol H_2 -t fogyasztott, kb. 63% kotarnon-anilt tartalmazó kristályos termék vált ki.

E kísérleti eredményekből az a következtetés vonható le, hogy a kotarnon-anil lúgos alkoholban

⁵ Ch. M. McLeod and G. M. Robinson: J. Chem. Soc., 119. 1470. 1921.

melegítve, az etoxid-ion támadására olyan labilis, a kotarnon-anillal egyensúlyban álló közbenső-termékké (valószínűleg III-má) alakul, mely katalitikus hidrogénezéskor csak 1 mol H_2 -t fogyaszt, lehűtésre az egyensúlynak a Schiff-bázis fokozatos kikristályosodása révén történő eltolódása folytán kotarnon-anillá alakul vissza, további melegítésre viszont tetrahidroizokinin-származékot ad. Ezt valószínűsíti az is, hogy a dihidrokotarnon-anil (VII)¹ lúgos alkohollal történő melegítés után gyorsan lehűtve és katalitikus hidrogénezésnek alávetve, H_2 -t egyáltalán nem vesz fel.



Tehát nincs ok annak feltételezésére, hogy a Schiff-bázis közbenső termék a kotarnonból és anilinnél kiinduló gyűrűzárásnál (bár nem zárható ki teljesen az a lehetőség, hogy a II molekulák egy része közvetlenül a III-mal egyensúlyban álló Schiff-bázisból keletkezik a VI átmeneti állapoton keresztül); valószínűbb, hogy III a közbenső termék az előre elkészített Schiff-bázisból történő kiinduláskor is.

A kotarnonból metilaminnal nyert Schiff-bázis⁴ alkoholos lúgos oldatának hidrogénfogyasztása rövid ideig tartó forralás után szintén 1 molra csökken, tehát az etoxid-ion támadására itt is könnyen keletkezik a labilis átmeneti termék, azonban a gyűrűzárást csak akkor megy végbe jó eredménnyel, ha az ionos alakban könnyen lehasadó alkoxi-csoport helyébe valamilyen stabilis kovalens kötést létesítő csoport (CN- vagy ureido-csoport) lép.

Kísérleti rész

Kotarnon-anil és 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin elkülönítése azonos összetételű reakciókeverékből

1,03 g (0,005 mol) kotarnont 15 ml etanolban oldunk, és 0,2 ml 60%-os kálilúg, továbbá 0,90 ml (0,01 mol) anilin hozzáadása után 1,5 órán át szobahőfokon keverjük. A kevés lebegő szennyezést leszűrve, az oldatot 3 napon át szobahőfokon, majd 2 napig jégszekrényben állni hagyjuk. Kikristályosodik 0,56 g (40%) 87–89 °C-nál olvadó kotarnon-anil. Az anyalúgból további egy heti szobahőfokon való állás után 0,15 g (10%) 120–121 °C-on olvadó 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin nyerhető ki.

Az előzővel teljesen azonos összetételű reakciókeverékből szobahőfokon 23 napi állás után olajcseppek kezdenek kiválni; 40 napi állás után a reakciókeveréket megkapargatva jégszekrénybe tesszük, ahol 3–5 nap alatt egész tömegében kristályossá válik. Termelés: 1,15 g (74%) 114–117 °C-nál olvadó 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokotarnin, melynek olvadáspontja alkoholból történő átkristályosítással 121 °C-ra emelhető.

Kotarnon és anilin lúgos alkoholban lejátszódó reakciójának vizsgálata

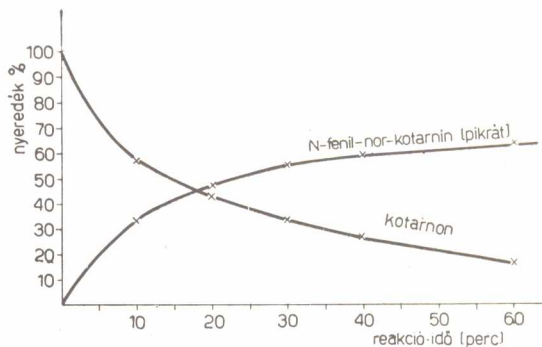
2,06 g (0,01 mol) kotarnont és 1,0 ml (0,011 mol) anilint 20 ml etanolban 0,4 ml 60%-os kálilúg jelenlétében különböző ideig (5, 10, 20, 40, 60 perc) forraltunk. A reakciókeveréket „befagyaszthatás” után két egyenlő térfogatú részre

osztottuk. Az oldat egyik felét csontszénen palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A hidrogénfogyasztás kezdeti értékének megállapítása céljából az első kísérletben a komponenseket közvetlenül a hidráló kacsában elegyítettük.

1. táblázat

Forralási idő, perc	0	5	10	20	40	60
Felvett H_2 ml-ben	135	136,4	137	132	118	111,4
Felvett H_2 , 0,01 molban kifejezve	0,502	0,502	0,503	0,500	0,450	0,423

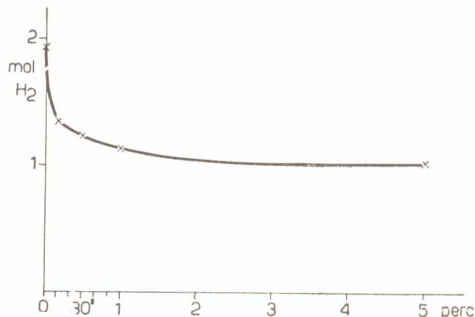
Az oldat másik felét 60 ml 75 °C-ra melegített 5%-os sósavoldatba öntöttük; az olajosan kivált kotarnonról a vízes oldatot óvatosan leöntöttük, majd a kotarnont tiszta vízzel kimostuk, mire az megszilárdult. A kotarnonról leöntött sósavas oldatot szűrés után 40%-os nátronlúggal meglúgosítottuk, a kivált N-fenil-nor-kotarnint leszívtuk és pikrát alakjában azonosítottuk (1. ábra).



1. ábra

Kotarnon-anil reakciója lúgos alkohollal

a) 0,705 g (0,0025 mol) kotarnon-anilt 10 ml etanolban 0,1 ml 60%-os kálilúg jelenlétében különböző ideig forralunk (10, 30, 60, 300 mp). A reakciókeveréket a hidrogénező kacsába való beszívattal és 10 ml hideg etilalkohollal való utánmosással „befagyaszthatjuk”, majd hidrogénezünk (2. ábra).



2. ábra

b) 0,705 g (0,0025 mol) kotarnon-anilt 7 ml etanolban 0,1 ml 60%-os kálilúggal különböző ideig forralunk (5, 15, 30, 60 perc), majd lehűtve 30 percig szobahőfokon, utána 1 órát jégszekrényben állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot leszívtuk, 0,2 ml jégbe hűtött etilalkohollal mosuk, megszáritás után meghatározzuk az olvadáspontját, majd 15 ml etilacetátban oldva katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá.

2. táblázat

Forralási idő, perc	5	15	30	60
Kinyert anyag, g	0,59	0,58	0,57	0,62
Olvadáspont, C°	79—80	106	115	119
Az anyag 1 g-já által felvett H ₂ , ml	127	79,2	nem hidrogéneztük	

(A kotarnon-anil 90 C°-on olvad és 1 g-já 159 ml hidrogént vesz fel; az 1-etoxi-2-fenil-nor-hidrokokarnin 121 C°-on olvad és 1 g-já 73 ml hidrogént vesz fel.)

Dihidrokokarnon-anil reakciója lúgos alkoholal

1,04 g (0,005 mol) dihidrokokarnonból és 0,47 ml (0,005 mol) anilinból készített Schiff-bázist 10 ml etanolban 0,1 ml 60%-os káliúg jelenlétében 5 percen át forraltuk. Az oldatot hidrogénező kacsába szívatjuk és csontszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénnel rázatjuk; két órai ráztatás alatt sem vesz fel mérhető mennyiségű hidrogént.

Kotarnon-metilimin reakciója lúgos alkoholban

0,55 g (0,005 mol) kotarnon-metilimint 10 ml etilalkoholban 0,1 ml 50%-os káliúg jelenlétében vízfürdőn 5 percig forraltuk; a lehűtött reakciókeverék csontszenes Pd-katalizátor jelenlétében 0,00251 mol H₂-t fogyasztott.

Köszönetet mondunk Kolonits Pál vegyész-mérnöknek és Vadász György vegyésztechnikusnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért, a M. Tud. Akadémiának munkánk támogatásáért és az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a kísérletekhez szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Kotarnon (2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxibenzaldehyd) és anilin, valamint kotarnon-anil (I) lúgos alkoholban történő forralásakor a reakciókeverékből különböző időpontokban kivett próbák

H₂-fogyasztását vizsgáltuk annak eldöntése céljából, hogy a kétféle reakciótermék: a Schiff-bázis (I), illetve az 1-es helyzetben helyettesített 1,2,3,4-tetrahidroizokinin-származékok (II) konkurrens reakciók eredményeképpen keletkeznek-e vagy pedig I közbenső terméként szerepel-e II keletkezésénél.

A kísérleti eredmények alapján valószínűleg mind I, mind II képződésénél a geminális alkoxi-amin (III) a közbenső termék, bár nem zárható ki teljesen az a lehetőség sem, hogy a II molekulák egy része közvetlenül a III-mal egyensúlyban álló I-ből keletkezik a VI átmeneti állapotot keresztül.

Eine neue Isochinolin-Ringschlußreaktion, V. Untersuchung des Reaktionsmechanismus. D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits

Es wurde der Wasserstoffverbrauch von dem Reaktionsgemisch zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Proben, beim Erhitzen von Kotarnon (2-Vinyl-4,5-methylenedioxy-6-methoxy-benzaldehyd) mit Anilin, sowie von Kotarnon-anil (I) in alkalischer Alkohollösung, mit dem Zweck bestimmt, um zu entscheiden, ob die beiden Reaktionsprodukte: die Schiffsche Base (I), bzw. in Stellung 1 substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-derivat (II) als Folge zweier Konkurrenzreaktionen entstehen, oder aber I Zwischenprodukt bei der Bildung von II ist.

Auf Grund der Versuchsergebnisse ist das Zwischenprodukt bei der Bildung sowohl von I, als auch von II wahrscheinlich das geminale Alkoxi-amin (III), obwohl die Möglichkeit, daß ein Teil der Molekeln von II unmittelbar aus dem mit III im Gleichgewicht stehenden I, über den Übergangszustand VI entsteht, nicht ganz auszuschließen ist.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1959. II. 7.

13. sz. melléklet

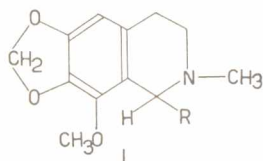
Beke D., Korbonits D., M.Kornis R.: Adatok a
heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok
kémiájához XIII. Az "N-metilketarnin" /6-metoxi-
-4,5-metiléndioxi-2-/ β -dimetilaminoetil/-benz-
aldehid/ szintézise és kémiai átalakulásai. -
M.Kém.Folyóirat 65. 369 /1959/.
/Liebigs Ann.Chem. 626. 225 /1959/./

Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok kémiájához XIII.*

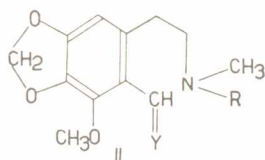
Az „N-metilkotarnin” [6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-benzaldehyd] szintézise és kémiai átalakulásai

BEKE DÉNES, KORONITS DEZSŐ és M. KORNIS RÓZSA

A kotarninnal (Ia) kapcsolatos korábbi vizsgálataink¹⁻⁴ során kimutattuk, hogy a különböző nukleofil reagensek hatására keletkező kotarnin-származékok gyűrűs szerkezetűek (Ib—h), de egyesek közülük acilezőszerek vagy metiljodid hatására a kotarnin hipotetikus aminoaldehyd-formájából (IIa) levezethető, nyílt láncú származékokká alakíthatók át. Egyikünk a Magyar Kémikusok Egyesülete jubileumi konferenciáján (1958 májusában) tartott előadásában⁵ említést tett *Ju. N. Sejnker*, valamint *Varsányi Gy.* és *Holly S.* infravörös spektroszkópiai vizsgálatairól, melyek szerint a kotarnin és analogonjai kristályos állapotban az aminokarbinol-formában vannak jelen. Hasonló megállapításokra jutott újabban *W. Schneider* és *B. Müller*⁶ is. Ismételtén rámutatunk^{4, 7, 5} arra is, hogy elméleti megfontolások alapján sem valószínű a kotarnin aminoaldehyd-formájának létezése.



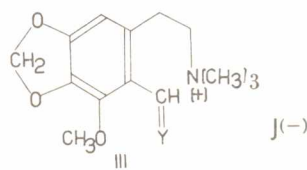
R = OH (a), SO₃Na (b), NHOH (c),
NHC₆H₅ (d), NHNHC₆H₅ (e),
NHCONH₂ (f), CH₂COOH (g),
CH₂COCH₃ (h)



R = H
CH₃
CH₃
CH₃CO
CH₃
CH₃
Y = O (a)
O (b)
CHCOOH (c)
O (d)
NOH (e)
NHC₆H₅ (f)

Összehasonlító spektroszkópiai, polarográfiás⁸, vezetőképességi⁹ és reakciókinetikai¹⁰ vizsgálatokhoz szükségünk volt olyan modellvegyületre, mely szerkezetileg lehetőleg közeláll a kotarninhoz, de minden kétséget kizáróan nyílt láncú aminoaldehyd. E célra alkalmasnak látszott a kotarnin aminoaldehyd-formájából levezethető N-metilszármazék, az irodalomban eddig le nem írt 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-benzaldehyd (IIb, „N-metilkotarnin”). E vegyületet közvetlenül kotarnin metilezésével nem lehet elkészíteni, mert a reakció nem áll meg egy mol metiljodid felvételénél^{11, 12}, sikerült azonban az egyik korábbi közleményünkben³ leírt, 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-fahéjsav (IIc) oxidációja, valamint kotarnon (2-vinil-4,5-metiléndioxi-6-metoxi-benzaldehyd) és dimetilamin egymásrahatása útján előállítanunk. A kétféle úton nyert termékek fizikai állandói és származékainak fizikai állandói alapján azonosnak bizonyult; szerkezetét analízise, kémiai viselkedése, valamint származékainak analízise egyértelműen igazolja.

A vegyület — ellentétben a kotarninnal — NaHSO₃-tal addíciós terméket ad, hidroxilammal oximot (IIe), fenilhidrazinnal fenilhidrazont (IIf) képez; metiljodiddal a *W. Roser* által leírt¹¹ metilkotarnin-jódmetiláttá (IIIa, „kotarnmetinmetiljodid”) alakul, melyet tioszemikarbazonja (IIIb) alakjában is azonosítottunk.



Y = O (a)
NNHCSNH₂ (b)

Az „N-metilkotarnin” és oximja infravörös színképével együtt — összehasonlítás céljára — közöljük a kotarnin, az „N-acetilkotarnin” (IIId) és a β -(1-hidrokokotarnil)-hidroxilamin (Ic, „kotarninoxim”) színképét is. Míg az „N-metilkotarnin” és az „N-acetilkotarnin” színképében 1685, illetve 1680 cm⁻¹-nél megtalálható az aromás gyűrűhöz konjugált helyzetben levő aldehyd-csoportra jellemző elnyelési maximum, addig ez a kotarnin szín-

⁸ Győrbíró K.: Periodica Polytechnica Ch., közlés alatt.

⁹ Beke D., Szántay Cs. és Tőke L.: Magyar Kém. Folyóirat, közlés alatt; Periodica Polytechnica Ch., 3. 177. 1959.

¹⁰ Beke D., Szántay Cs. és B. Bárczai M.: Magyar Kém. Folyóirat, közlés alatt.

¹¹ W. Roser: Liebigs Ann. Chem., 249. 156. 1888.

¹² Beke D., Harsányi K. és Koronits D.: Magyar Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

* XII. közlemény: Magyar Kém. Folyóirat, 65. 298.

1959.; Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 20. 407. 1959.

¹ Beke D. és M. Bárczai M.: Magyar Kém. Folyóirat, 62. 159. 1956.

² Beke D. és Harsányi K.: Magyar Kém. Folyóirat, 62. 201. 1956.

³ Beke D., Harsányi K. és Kőrösi J.: Magyar Kém. Folyóirat, 62. 204. 1956.

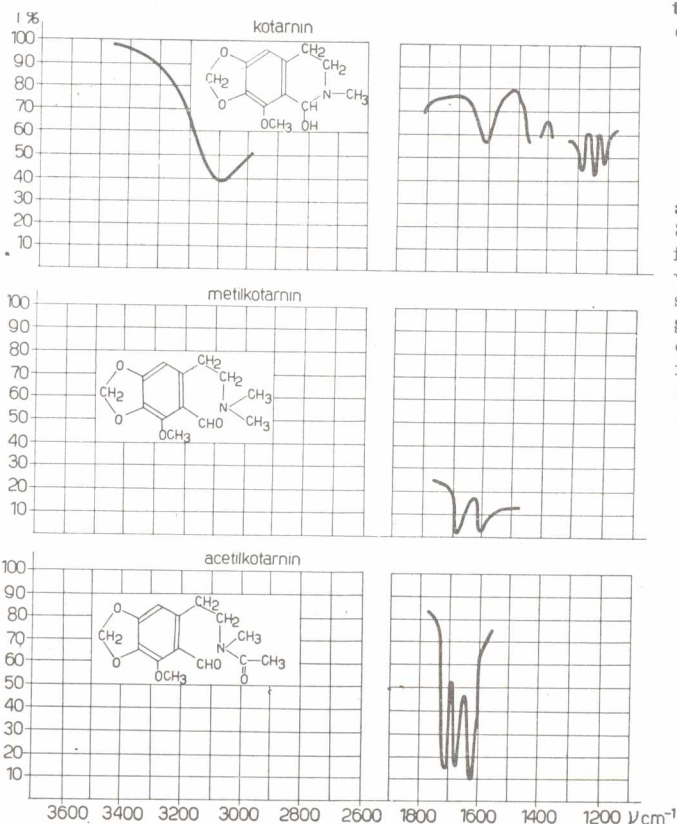
⁴ Beke D. és Harsányi K.: Magyar Kém. Folyóirat, 62. 298. 1956.

⁵ Beke D.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 17. 463. 1958.

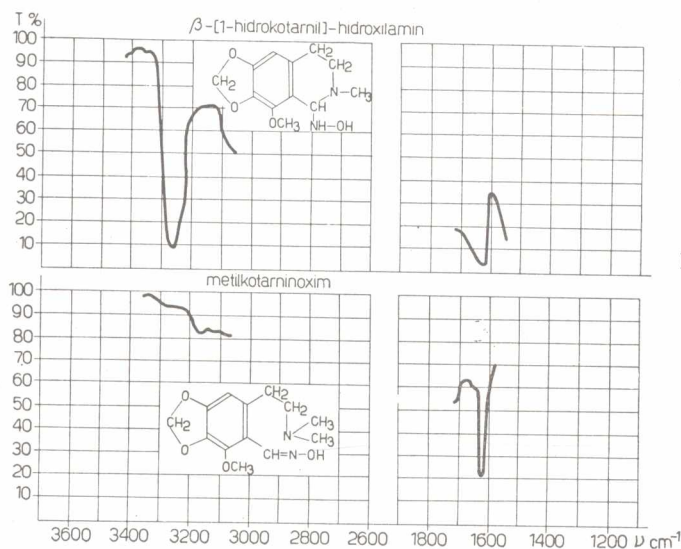
⁶ W. Schneider és B. Müller: Liebigs Ann. Chem., 615. 34. 1958.

⁷ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch., 1. 51. 1957.

képéből hiányzik. A „kotarninoxim” színképében 3260 cm^{-1} -nél megjelenik az NH-csoportra jellemző elnyelési maximum, ez viszont az „N-metil-kotarnin-oxim” színképében nincs meg.



1. ábra



2. ábra

Kísérleti rész

6-Metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β-dimetilaminoetil)-benzaldehyd (IIb, „N-metilkotarnin”)

a) 2,106 g (0,005 mol) 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β-dimetilaminoetil)-fahéjsav-hidrodidot 200 ml szobahőfokon telített szódaloldatban oldottunk, majd az oldatot 500 ml-re felhígítottuk. A leszűrt oldathoz 1,60 g KMnO_4 vizes oldatát (800 ml) csepegtettük. A MnO_2 -ről leszűrt lúgos oldatot

vákuumban, 30 $^{\circ}\text{C}$ -ot meg nem haladó hőmérsékleten kb. 60 ml-re besűrítettük, majd 3×20 ml éterrel kiráztuk. Az éteres oldatot szilárd KOH-dal víztelenítettük, majd az étert ledesztilláltuk. A visszamaradó sárgás olaj hamarosan kristályossá vált. Termelés: 1,064 g (85%) 53 $^{\circ}\text{C}$ -on olvadó tük; petroléterből átkristályosítva az op. 57 $^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedett. IV-színkép (nujolban): 1685 cm^{-1} (arilaldehid-CO).

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (251,33)
Számított: C: 62,15%, H: 6,77%, N: 5,57%
Talált: C: 62,02%, H: 6,73%, N: 5,40%

b) 10,30 g (0,05 mol) kotarnon, 50 ml 10 n vizes dimetilaminoldat és 120 ml 96%-os etanol elegyét bombacsőben 80 $^{\circ}\text{C}$ -on 3 és fél órán át melegítettük. A kotarnon hamarosan feloldódott és az eredetileg színtelen oldat egyre sötétebb vörösbarna színűre változott. Lehűlés után az oldatot leszűrtük és az alkoholt, a fölös dimetilamint és a víz főtömegét ledesztilláltuk. A visszamaradó olajos anyagot 400 ml éterben oldottuk, az oldatot vízmentes MgSO_4 , majd KOH felett víztelenítettük és aktív szénnel derítettük. A halványsárga oldatba jégűtés közben, lassú áramban száraz sósav-gázt vezettünk a leválás befejeződéséig. A sárga, mézgaszerű csapadékot az éter dekantálása után 40 ml. absz. alkoholban oldottuk melegítés közben, majd kezdődő zavarosodásig absz. étert csepegtettünk hozzá. Az oldat lassú lehűlésekor színtelen túalakú kristályok váltak ki, melyek levegőn vagy exsikkátorban állás közben fehér porrá estek szét. Vákuumpisztolyban állandó súlyig szárítva a termelés: 7,2 g (50%) 210–212 $^{\circ}\text{C}$ -on bomlás közben olvadó anyag, mely az a) szerint készült bázisból előállított sósavas sóval op.-depressziót nem adott.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NCl}$ (287,7)
Számított: C: 54,26%, H: 6,36%, N: 4,88%,
HCl: 12,67%
Talált: C: 54,32%, H: 6,18%, N: 4,93%,
HCl: 12,51%

A sósavas sóból felszabadított bázis az a) szerint készült bázissal azonos hőfokon olvadt és azzal op.-depressziót nem adott.

NaHSO₃-vegyület: Színtelen kristályok; op. (vízből átkristályosítva): 135 $^{\circ}\text{C}$ (bomlás közben).

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{NSNa}$ (355,3)
Számított: C: 43,94%, H: 5,11%, N: 3,94%
Talált: C: 44,02%, H: 5,00%, N: 4,01%

Oxim (IIe): Színtelen kristályok. Op. (50%-os alkoholból): 117 $^{\circ}\text{C}$.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ (266,3)
Számított: C: 58,64%, H: 6,76%, N: 10,52%
Talált: C: 58,76%, H: 6,68%, N: 10,65%

Fenilhidrazon (IIIf): Krémszínű kristályok. Op.: 113 $^{\circ}\text{C}$.

Analízis: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$ (341,4)
Számított: C: 66,86%, H: 6,74%, N: 12,31%
Talált: C: 66,85%, H: 6,99%, N: 12,36%

Jódmetilát (IIIa): Halványsárga tűs kristályok. Op.: 214 $^{\circ}\text{C}$. A kotarnin metilezésével előállított metilkotarnin-jódmetiláttal¹² op.-depressziót nem adott.

Jódmetilát-tioszemikarbazon (IIIb): Színtelen kristályok. Op.: 221 $^{\circ}\text{C}$ (bomlás közben). A kotarnin metilezése útján nyert IIIa-ból készült tioszemikarbazonnal op.-depressziót nem adott.

Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{SJ}$ (465,3)
Számított: N: 11,80%, J: 27,27%
Talált: N: 12,06%, J: 27,45%

Köszönetet mondunk *Batta Ilona* kollégának a mikroanalízisek elvégzéséért, *Varsányi György* és *Holly Sándor*, valamint *L. D. Mirosnyicsenko* (Moszkva) és *Tőke László* kollégáknak az infravörös-színképek felvételéért és értékeléséért, *Tóth Teréziának* a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért, a *M. Tud. Akadémiának* munkánk támogatásáért és az *Alkaloida Vegyészeti Gyárnak* a kiindulási anyagok előállításához szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

Előállítottuk a kotarnin hipotétikus aminoaldehyd-formájából levezethető, kétségtelenül nyílt láncú aminoaldehyd-szerkezetű „N-metilkotarnin”-t [6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-benzaldehyd, IIb]. E vegyületet kotarnin közvetlen metilezésével nem lehet előállítani, sikerült azonban a 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-fahéjsav (IIc) oxidációja, valamint a kotarnon(2-vinil-6-metoxi-4,5-metiléndioxi-benzaldehyd) és dimetilamin egymásrahatása útján megkapnunk. A kétféle úton előállított termék teljesen azonosnak bizonyult.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminokarbinole, XIII. Synthese und chemische Umwandlungen des „N-Methylkotarnin”-s [6-Methoxy-4,5-methylendioxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-benzaldehyds]. *D. Beke, D. Korbonits und R. M. Kornis*

Verfasser haben den aus der hypothetischen Aminoaldehydform des Kotarnins ableitbaren, zweifellos eine offenkettige Aminoaldehyd-Struktur besitzenden „N-Methyl-kotarnin” [6-Methoxy-4,5-methylendioxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-benzaldehyd, IIb] synthetisiert. Diese Verbindung ist durch unmittelbare Methylierung von Kotarnin nicht herstellbar, konnte aber durch Oxydation der 6-Methoxy-4,5-methylendioxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-zimtsäure, sowie durch Addition von Dimethylamin auf Kotarnon (2-Vinyl-6-methoxy-4,5-methylendioxy-benzaldehyd) gewonnen werden. Die beiden, auf verschiedenen Wegen hergestellten Produkte sind vollkommen identisch.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1959. IV. 14.

14. sz. melléklet

Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok kémiájához XIV. Kvaterner 3,4-dihidroizokinolinium-sók molekulavegyületei.

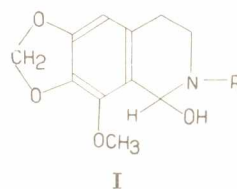
M.Kém.Folyóirat 65. 403 /1959/.
/Acta Chim.Hung. 21. 153 /1959/./

Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok kémiaiájához XIV*

Kvaterner 3,4-dihidroizokinoliniumsók molekulavegyületei

BEKE DÉNES, SZÁNTAY CSABA és B. BÁRCZAI MARIETTA

Korábbi közleményeinkben¹⁻³ rámutattunk arra, hogy a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok esetleges átalakulása az izomer, nyílt láncú aminoaldehiddé elsősorban a C—OH kötés polaritásától függ, amire viszont a N-hez kapcsolódó szubsztituens elektrokémiai jellegének kell döntő befolyással lennie. A kérdés tanulmányozása céljából nagyszámú kotarnin-analogont (I) állítottunk elő,⁴⁻⁷ melyekben a N-en metil-csoport helyett különféle alkil-, aralkil- és aril-csoportok foglalnak helyet. E vegyületek kivétel nélkül



R = CH₃ (kotarnin), C₂H₅, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CH₂C₆H₅, C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-BrC₆H₄

* XIII. közlemény: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 369. 1959.; Liebig's Ann. Chem., 626. 225. 1959.

¹ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch., 1. 51. 1957.

² Beke D., B. Bárczai M. és Tőke L.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 125. 1958.

³ Beke D.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 17. 463. 1958.

⁴ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

⁵ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 118. 1958.

⁶ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 37. 1959.

⁷ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 78. 1959.

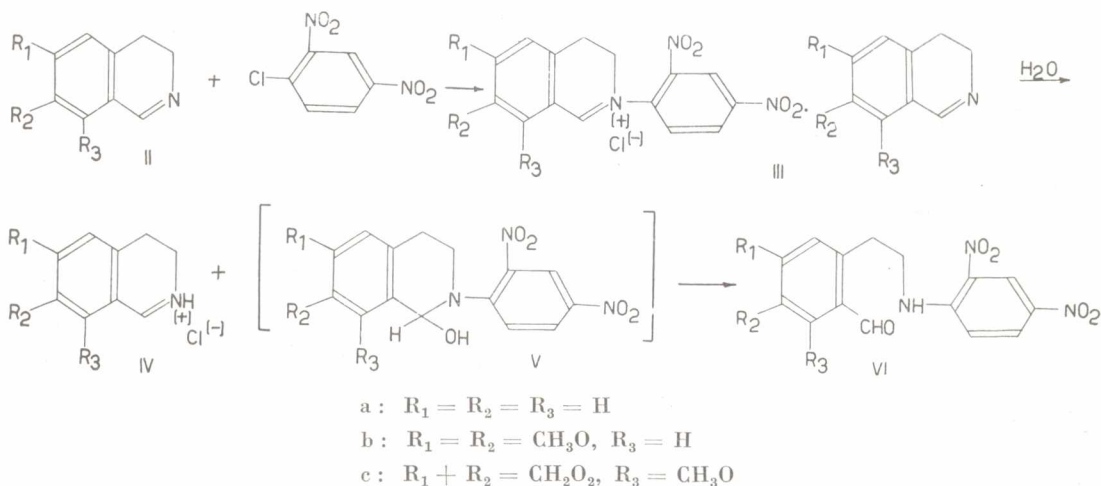
aminokarbinoloknak bizonyultak; hipotetikus, nyílt láncú aminoaldehyd-formájuk létezését eddig sem fizikai módszerekkel, sem kémiai úton nem sikerült valószínűvé tennünk. Minthogy a nyílt láncú aminoaldehyd-forma fellépésének nagyobb a valószínűsége, ha a N-hez erősen elektronvonzó csoport kapcsolódik, olyan 3,4-dihidroizokinoliniumsók előállítását tűztük ki célul, melyekben a N-en 2,4-dinitrofenil-, benzoil-, illetve p-nitrobenzoil-csoport foglal helyet.

3,4-Dihidroizokinolint (IIa), 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolint (IIb), illetve 6,7-metilendioxi-8-

-metoxi-3,4-dihidroizokinolint („norkotarnin”, IIc) ekvimolekuláris mennyiségű 2,4-dinitroklórbenzollal vízmentes éterben vagy dioxánban reakcióba hozva, 2 mol III. r. bázis lépett reakcióba 1 mol 2,4-dinitroklórbenzollal jól kristályosodó, 1 mol N-(2',4'-dinitrofenil)-3,4-dihidroizokinoliniumsóból és 1 mol III. r. bázisból álló molekulavegyületek (III) keletkezése közben, míg a 2,4-dinitroklórbenzol fele mennyisége változatlanul visszanyerhető volt. Ugyanezen molekulavegyületeket nyertük elméleti termeléssel akkor is, ha a reakciókomponenseket 2:1 moláris arányban hoztuk össze egymással, viszont igen nagy 2,4-dinitroklórbenzolfelesleg esetén sem sikerült a 3,4-dihidroizokinoliniumsót önmagában, 1 mol III. r. bázis nélkül megkapnunk.

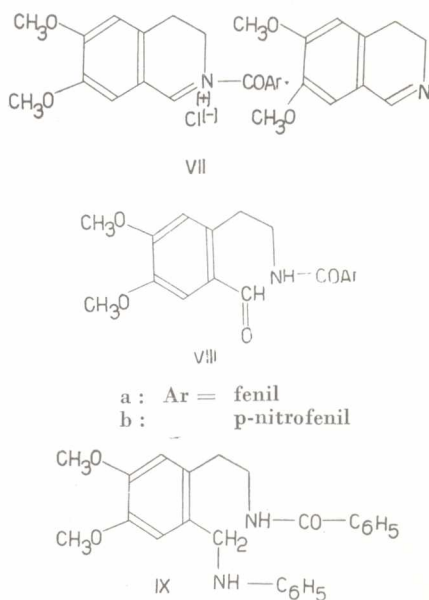
kapottak; rendkívül higroszkóposak, már a legvégő nedvességének hatására is elbomlanak IIb sósavas sójára és a megfelelő 2-(β-N-acilaminoetil)-benzaldehydra (VIII).

A molekulavegyületekből víz hatására, a kiindulási III. r. amin sósavas sója mellett keletkező bomlástermékek aminoaldehyd-, illetve acilaminoaldehyd-jellegére abból lehet következtetni, hogy nem adják a pszeudobázisos aminokarbinolok jellegzetes reakcióit (pl. alkoholokkal forralva nem alakulnak át éterekké, hanem változatlanul kristályosodnak ki). Oxoreagensekkel vízkilépés közben reagálnak; a VIIIa-ból anilinnal nyert kondenzációs termék katalitikus hidrogénezésekor IX keletkezik, ami az anil Schiff-bázis szerkezetét igazolja¹².



Ilyen molekulavegyületek ismeretlenek az irodalomban. Az eddig leírt,⁸⁻¹¹ IV. r. heterociklusos ammóniumsók molekulavegyületei többnyire* már oldószerek hatására szétesnek komponenseikre. A IIb- és IIc-ből 2,4-dinitroklórbenzol hatására keletkező molekulavegyületek szerves oldószerekből bomlás nélkül átkristályosíthatók és éles olvadásponttal rendelkeznek; nedvességre azonban érzékenyek. Víz hatására elbomlanak a kiindulási III. r. amin sósavas sójára (IV) és a megfelelő 2-[β-N-(2',4'-dinitrofenil)-aminoetil]-benzaldehydra (VI), mely utóbbi nyilvánvalóan a molekulavegyület N-(2',4'-dinitrofenil)-3,4-dihidroizokinoliniumsó komponenséből keletkezik az átmenetileg fellépő, labilis aminokarbinol (V) gyűrűjének felnyílásával.

Hasonló felépítésű, 1 mol N-acil-3,4-dihidroizokinoliniumsóból és 1 mol III. r. bázisból álló molekulavegyületeket (VII) nyertünk akár ekvimolekuláris mennyiségű, akár 2:1 moláris arányban vett IIb és benzoilklorid, illetve p-nitrobenzoilklorid egymásrahatásakor is; a molekulavegyületeképzésre el nem használt savklorid absz. éterrel kioldható a molekulavegyület mellől. A savkloridok hatására keletkező molekulavegyületek kevésbé állandók, mint 2,4-dinitroklórbenzollal



A N-en erősen elektronvonzó szubsztituens jelenléte esetén tehát a gyűrűs aminokarbinolforma csak átmenetileg, közvetlenül a 3,4-dihidroizokinoliniumsóból történő felszabadítás pillanatában léphet fel, e vegyületeknél csak a nyílt láncú aminoaldehyd-forma állandó.

⁸ E. Emmert és N. Roh: Ber., 58. 503. 1925.

⁹ B. Emmert és N. Roh: Ber., 64. 950. 1931.

¹⁰ B. Emmert és M. Seebode: Ber., 71. 240. 1938.

¹¹ A. F. Vompe: Dokl. Akad. Nauk. SzSzsR, 60. 803. 1948.

¹² Beke D. és Harsányi K.: Magy. Kém. Folyóirat, 62. 201. 1956.

Kísérleti rész

I. A molekulavegyületek előállítása

Készülék. A reakciót kétnyílású csiszolathoz csatlakozó gömblombikban hajtottuk végre. A csiszolat egyik nyílásához visszacsépegő hűtő volt forrasztva; a hűtő felső végéhez csappal és CaCl_2 -csővel ellátott csepegtető tölsér csatlakozott. A csiszolat másik nyílásán át zsugorított üveg-szűrőben végződő üvegcső nyúlt be egészen a lombik fenekéig; az üvegcső kétszer, derékszögben meghajlított külső vége gumidugón át egy szivattyúhoz kapcsolt szívópalackba vezetett.

N-(2',4'-Dinitrofenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokoliniumklorid + 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokolinin (IIIb)

A fentebb leírt készülékben 3,58 g (18,7 mmol) IIb 60 ml absz. éteres oldatát 3,78 g (18,7 mmol) 2,4-dinitroklórbenzol 30 ml absz. éteres oldatával elegyítettük. Néhány perc múlva sárga kristályok kezdtek kiválni. Másnap az étert az üvegcsővön át leszívattuk, a lombikban visszamaradt kristálytömeget 40 ml absz. éterral forraltuk, majd lehűlés után az étert újból leszívattuk; ezt a műveletet addig (10—12-szer) ismételtük, míg az éter több anyagot már nem oldott ki. Az egyesített éteres kivonatokat bepárolva 1,87 g (9,26 mmol) 2,4-dinitroklórbenzolt nyertünk vissza. A lombikban visszamaradt 5,40 g (98,8%) 188—189 °C-on olvadó, sárga kristályos anyag, mely kloroform és éter elegyéből változatlan összetételben és olvadásponttal kristályosítható át.

Analízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}_4\text{Cl}$ (584,88)
Számított: N: 9,57%, Cl: 6,06%
Talált: N: 9,72%, Cl: 5,93%

Azonos terméket kaptunk akkor is (99,7%-os termeléssel) és a tisztítási művelet jelentős mértékben egyszerűsödött, ha a reakciókomponenseket 2:1 moláris arányban alkalmaztuk.

Teljesen azonos módon állítottuk elő a következő molekulavegyületeket is:

N-(2',4'-Dinitrofenil)-6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokoliniumklorid + 6,7-metiléndioxi-8-metoxi-3,4-dihidroizokolinin (IIIc)

Sárga kristályos anyag, op.: 187—188 °C. Termelés közel elméleti.

Analízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{Cl}$ (606,96)
Számított: N: 9,23%, Cl: 5,84%
Talált: N: 9,01%, Cl: 5,99%

N-(2',4'-Dinitrofenil)-3,4-dihidroizokoliniumklorid + 3',4'-dihidroizokolinin (IIIa)

A vegyület erősen higroszkópos; a sárga kristályok levegőn percek alatt elfolyósodnak, ezért op.-ja sem éles; 80 és 100 °C között elnyújtva olvad.

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}$ (464,80)
Számított: N: 12,05%, Cl: 7,63%
Talált: N: 11,70%, Cl: 7,45%

N-Benzoil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokoliniumklorid + 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokolinin (VIIa)

80 és 120 °C között elnyújtva olvadó, rendkívül higroszkópos, sárga kristályos anyag. Termelés közel elméleti.

Analízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ (523,01)
Számított: N: 5,35%, Cl: 6,77%
Talált: N: 5,34%, Cl: 7,03%

N-(p-Nitrobenzoi)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokoliniumklorid + 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokolinin (VIIb)

90 és 110 °C között elnyújtottan olvadó, rendkívül higroszkópos, sárga, kristályos anyag. Termelés: 97%.

Analízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{N}_3\text{Cl}$ (568,00)
Számított: N: 7,39%, Cl: 6,23%
Talált: N: 7,50%, Cl: 6,51%

II. A molekulavegyületek elbontása vízzel

4,5-Dimetoxi-2-[β -N-(2',4'-dinitrofenil)-aminoetil]-benzaldehyd (VIIb)

5,85 g (10 mmol) IIIb-t 10 percig 30 ml vízzel keverünk, az oldatlanul maradt szilárd anyagot leszívattuk és

3 × 30 ml vízzel alaposan kimostuk; megszáritás után 3,67 g (98%) 205—209 °C-on olvadó, sárga kristályos anyagot nyertünk, melynek op.-ja vizes acetontól történő át-kristályosítás után 212—213 °C-ra emelkedett.

Analízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_3$ (375,21)
Számított: C: 54,41%, H: 4,57%, N: 11,20%
Talált: C: 54,44%, H: 4,55%, N: 11,14%

Az anyag híg ásványi savakban nem oldódik; tömény sósavban melegítésre feloldódik, az oldat vízzel történő felhígításakor változatlanul visszanyerhető.

Fenilhidrazon: Élénk vörös színű, 186—187 °C-on olvadó kristályok.

Analízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8$ (465,45)
Számított: N: 15,04%
Talált: N: 14,93%

A IIIb vízzel elkeverésekor kapott szüredéket és mosóvizeket vákuumban bepárolva és a maradékot megszáritva 2,24 g (99%) 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokoliniumkloridot (IVb) nyertünk vissza.

Teljesen azonos módon nyertük a következő aldehideket is:

4,5-Metiléndioxi-6-metoxi-2-[β -N-(2',4'-dinitrofenil)-aminoetil]-benzaldehyd (VIc)

Sárga kristályos anyag: op. (kloroform + éterből): 218—219 °C. Termelés: 97%.

Analízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{N}_3$ (389,31)
Számított: C: 52,45%, H: 3,88%, N: 10,80%
Talált: C: 52,71%, H: 3,94%, N: 10,74%

Fenilhidrazon: Élénk vörös színű, 205—206 °C-on olvadó kristályok.

Analízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_5$ (479,44)
Számított: N: 14,60%
Talált: N: 14,35%

2-[β -N-(2',4'-Dinitrofenil)-aminoetil]-benzaldehyd (VIa)

Sárga kristályok, op.: 176 °C. Termelés: 95%.

Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3$ (315,27)
Számított: C: 57,14%, H: 4,15%, N: 13,33%
Talált: C: 57,32%, H: 4,39%, N: 13,12%

Fenilhidrazon: Vörös kristályok, op.: 186—187 °C.

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_5$ (405,39)
Számított: N: 17,27%
Talált: N: 17,28%

4,5-Dimetoxi-2-(β -N-benzoilaminoetil)-benzaldehyd (VIIIa)

Szintelen, 146—147 °C-on olvadó kristályos anyag. Termelés: 91%.

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (313,33)
Számított: C: 68,99%, H: 6,11%, N: 4,47%
Talált: C: 68,90%, H: 6,11%, N: 4,69%

Anil: Szintelen, 149 °C-on olvadó kristályok.

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ (388,45)
Számított: C: 74,20%, H: 6,23%, N: 7,21%
Talált: C: 74,40%, H: 6,40%, N: 7,36%

Az anilt (2 g) absz. alkoholos oldatban (300 ml) Pd-os csontszén jelenlétében hidrogénzve 1 mol H_2 fogyott; a katalizátor leszűrése és az oldat bepárlása után 2 g 156 °C-on olvadó anyag (4,5-dimetoxi-2-(β -N-benzoilaminoetil)-benzil-anilin, IX) marad vissza.

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ (390,46)
Számított: C: 73,82%, H: 6,71%, N: 7,18%
Talált: C: 73,88%, H: 6,99%, N: 7,37%

4,5-Dimetoxi-2-[β -N-(p-nitrobenzoi)-aminoetil]-benzaldehyd (VIIIb)

Halványsárga, 157—158 °C-on olvadó kristályok. Termelés: 97%.

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ (358,34)
Számított: C: 60,53%, H: 5,06%, N: 7,81%
Talált: C: 60,64%, H: 5,31%, N: 7,75%

Fenilhidrazon: Élénkvörös kristályok, op. : 189—191 C°

Analízis : $C_{24}H_{24}O_5N_4$ (448,46)

Számított : C : 64,27%, H : 5,39%, N : 12,49%

Talált : C : 64,44%, H : 5,52%, N : 12,65%

Köszönetet mondunk Batta Ilona okl. vegyésznek a mikroanalízisek elvégzéséért, Rohály Jánosnak és Krakovicz Sándornénak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségért, a Magyar Tudományos Akadémiának munkánk támogatásáért és az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak az egyik kiindulási anyag előállításához szükséges kotarnin rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

3,4-Dihidroizokinolint és az aromás gyűrűn helyettesített származékait 2,4-dinitroklórbenzolal vagy aromás savkloridokkal reakcióba hozva 1 mol IV. r. 3,4-dihidroizokinoliniumsóból és 1 mol kiindulási III. r. bázisból álló molekulavegyületet (IIIa—c, VIIa—b) nyertünk, melyek víz hatására a kiindulási III. r. bázis sósavas sójára és a megfelelő, a N-en 2,4-dinitrofenil- vagy acil-csoporttal helyettesített 2-(β -aminoetil)-benzaldehydra (VIa—c, VIIIa—b) bomlanak el.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XIV. Molekülverbindungen von quaternären 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen. D. Beke, Cs. Szántay und M. B. Bárczai

Verfasser haben bei der Reaktion von 3,4-Dihydroisochinolin und dessen, im aromatischen Ringe substituierten Derivaten mit 2,4-Dinitrochlorbenzol, bzw. aromatischen Säurechloriden Molekülverbindungen, bestehend aus 1 Mol quaternären 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz und 1 Mol der als Ausgangsprodukt verwendeten tertiären Base (IIIa—c, VIIa—b), erhalten, welche sich bei der Einwirkung von Wasser in das salzsaure Salz der tertiären Base und in den entsprechenden, am Stickstoff durch die 2,4-Dinitrophenyl- oder eine Acylgruppe substituierten 2-(β -Aminoäthyl)-benzaldehyd (VIa—c, VIIIa—b) zersetzen.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.
Érkezett : 1959. IV. 16.

15. sz. melléklet

Beke D., Szántay Cs., Tőke L.: Adatok a hetero-
ciklusos, pszeudobazisos aminokarbinolok kémiájá-
hoz, XV. A kotarnin és néhány analóg vegyület
disszociációfokának meghatározása. -

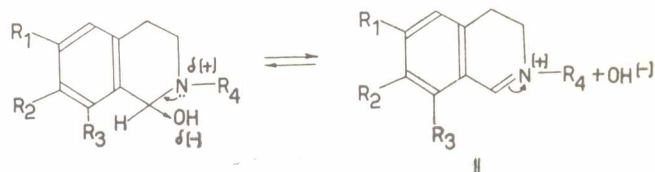
M.Kém.Folyóirat 66. 66 /1960/.
/Periodica Polytechnica Ch. 3. 177 /1959/./

Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok kémiájához, XV.*

A kotarnin és néhány analóg vegyület disszociációfokának meghatározása

BEKE DÉNES, SZÁNTAY CSABA és TÓKE LÁSZLÓ

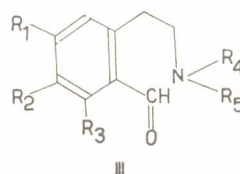
Korábbi közleményeinkben¹⁻⁴ rámutattunk arra, hogy a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbinolok — melyeknek legismertebb és legtöbbet vizsgált képviselője a kotarnin (Ia) — esetleges prototrop átrendeződése az izomer, nyílt láncú aminoaldehiddé (III, $R_4 = H$) a C—OH kötés polaritásától, illetve oldatban a disszociáció mértékétől függ. Nyilvánvaló, hogy minél polárosabb a C—OH kötés, illetve minél nagyobb mértékben van az aminokarbinol-oldatban a mezomer kationra (II) és OH-ionra disszociálva, annál kevésbé valószínű a H-nek proton alakjában az O-ról a N-re vándorlása gyűrűfelnyílás közben; az esetleg lehasadó protont nem a csökkentett elektronsűrűségű N-atom, hanem OH-ion fogja megkötni. A C—OH kötés polaritására, illetve a disszociáció mértékére viszont a N-en levő helyettesítőnek kell döntő befolyást gyakorolnia egyébként azonos feltételek mellett.



$R_1 + R_2 = CH_2O_2$, $R_3 = CH_3O$, $R_4 = CH_3$ (a, kotarnin), C_2H_5 (b), $CH_3CH_2CH_2$ (c), $(CH_3)_2CH$ (d), $(CH_3)_3C$ (e), $C_6H_5CH_2$ (f), C_6H_5 (g), $p-CH_3C_6H_4$ (h), $p-CH_3OC_6H_4$ (i), $p-ClC_6H_4$ (j), $p-BrC_6H_4$ (k)

$R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$ (l)

$R_1 = R_2 = CH_3O$, $R_3 = H$, $R_4 = CH_3$ (m)



$R_1 + R_2 = CH_2O_2$, $R_3 = CH_3O$, $R_4 = H$, $R_5 = CH_3$ (a)
 $R_4 = R_5 = CH_3$ (b)

Elektronvezető csoportnak növelnie kell a C—OH kötés polaritását, meg kell könnyítenie az OH-

* XIV. közlemény: Magy. Kém. Folyóirat.

¹ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch., 1. 51. 1957.

² Beke D., B. Bárczai M. és Tóke L.: Magy. Kém. Folyóirat, 64. 125. 1958.

³ Beke D.: Acta Chim. Hung., 17. 463. 1958.

⁴ Beke D., Szántay Cs. és B. Bárczai M.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 403. 1959.

csoporthoz ionos alakban történő lehasadását; ilyen helyettesítők tehát erősítik a C—N és az O—H kötést és a gyűrűs formát teszik állandóbbá. Erősen elektronvonzó helyettesítőknek viszont lazítaniuk kell a C—N és az O—H kötést és erősíteniük a C—OH kötést, tehát lehetővé teszik a gyűrű felnyílását és a H-nek az O-ról a N-re történő vándorlását; ilyen esetekben többnyire csak a nyílt láncú aminoaldehyd-forma állandó^{4,5}. Természetesen az aromás gyűrűn, a karbinol C-atomhoz képest orto- és para-helyzetű C-atomokon helyet foglaló helyettesítők is jelentős hatással lehetnek a C—OH kötés polaritására⁶.

A N-en, valamint az aromás gyűrűn levő helyettesítőknek a C—OH kötés polaritására gyakorolt befolyásának tanulmányozása céljából meghatároztuk a kotarnin és néhány analóg aminokarbinol disszociációfokát. A meghatározásokat egyrészt elektromos vezetőképesség-mérések, másrészt spektrofotométeres mérések alapján végeztük. Utóbbira az nyújt lehetőséget, hogy a kotarninium-ion (IIa) és a N-en metil-csoport helyett különböző alkil-, aralkil- és aril-csoportokat viselő analogonjai (IIb-k) színesek, míg a disszociálatlan aminokarbinolok (Ia-k) a látható színekben nem abszorbeálnak (a pseudobázisok szilárd állapotban és apoláros oldószerben teljesen színtelenek).

Kísérleti rész

A használt anyagok és az alkalmazott metodika

A kotarnint a belőle könnyen nyerhető hidrokotarnin-1-szulfonsavon⁷ keresztül tisztítottuk, majd az így nyert terméket még Soxhlet-készülékben absz. étterrel extraháltuk. Ily módon teljesen tisztá, színtelen, átlátszó, jól fejlett kristályokat képező kotarnint nyertünk.

A kotarnin-analagonokat a korábbi közleményeinkben⁸⁻¹¹ leírt sóikból úgy nyertük, hogy a tiszta sötétzöld színes vízben oldottuk, a vizes oldatra étert rétegeztünk, majd jég-hűtés közben fölös mennyiségű 2 n lúgot csepegtetünk hozzá (a N-en alifás helyettesítőt viselő származékok esetében éter helyett kloroformot használtunk). A felszabadított bázis a szerves oldószerbe ment át; az oldatot vízzel ionmentesre mostuk, MgSO_4 -tal víztelenítettük és bepároltuk. Az így nyert bázisokat még aznap felhasználtuk.

Vezetőképességi víz: $\kappa = \max. 2 \cdot 10^{-6}$.

Vizes lúg: 0,1 n NaOH, mely tömény, karbonátmentes NaOH-oldat vezetőképességi vízzel történő hígításával készült.

Dioxán: Absz. dioxánt 6 órán át fémnátriumon forraltunk, majd gondosan frakcionáltuk.

45%-os vizes dioxán: 45 g dioxán és 65 g vezetőképességi víz elegye (táramérleggel mérve).

A vezetőképességi méréseket 1000 Hz frekvenciájú, kalibrált konduktométerrel végeztük, amelybe nullműszerként milliampermérő volt beépítve. A mérések kivitelezésére az Aston által leírt¹² vezetőképességi cellát használtuk, melyet

a mérések alatt termosztát segítségével $25 \pm 0,05^\circ\text{C}$ -on tartottunk. A sokat vizes, illetve vizes—dioxános oldatban egyenértékű mennyiségű lúggal összehozva és a vezetőképességet mérve, megállapítottuk, hogy az egyensúly igen gyorsan, már a mérés megkezdésekor (az összeöntés után mintegy 60–90 mp múlva) beáll. A Hantzsch és Kalb¹³ által a kotarnin és NaCl esetében leírt anomáliákat nem észleltük.

A fotometriás méréseknél Zeiss gyártmányú Pulfrich-féle fotométert használtunk (S42 és S47 szűrőkkel). Az anyagokat a méréseknél is vezetőképességi vízben, illetve ezzel készült vizes dioxánban oldottuk. A sók oldatának elnyelését mérve megállapítottuk, hogy Beer törvénye a vizsgált koncentrációknál érvényes.

A mérési eredmények

1. Kotarnin

A kotarnin vezetőképességét már Hantzsch és Kalb is vizsgálta, őket azonban csak a vezetőképesség időbeli változása érdekelte, a disszociációfokra vonatkozó számításokat nem végeztek. Méréseinket ugyanolyan hígításoknál végeztük, mint Hantzsch és Kalb, hogy a kapott értékeket az általuk kapottakkal összehasonlíthassuk. Az általunk mért vezetőképességi értékek (1. táblázat,

1. táblázat

V	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6^*	$A_6/A_5 \cdot 100$ %	$\alpha \cdot 100$ %
128	102,0	73,2	28,8	191,5	220,3	163,3	74,0	74
256	106,0	74,1	32,0	193,4	225,4	182,9	81,2	82
512	111,5	74,8	36,7	195,1	231,8	198,3	85,5	87
1024	112,0	75,2	36,8	195,8	232,6	209,9	90,2	91

* A Hantzsch és Kalb által ugyanezen hígításoknál megadott értékek: 124,2, 140,2, 146,3, illetve 148,2.

A_6) nagyobbak, mint az említett szerzők által megadottak; az eltérést az általunk használt kotarnin lényegesen nagyobb tisztaságának tulajdonítjuk, minthogy a tapasztalat szerint a kotarnin vezetőképessége a tisztasági fokkal párhuzamosan nő.

A disszociációfokot az 1. táblázatban feltüntetett ekvivalens vezetőképességi értékekből a következőképpen számíthatjuk ki. A kotarninium-klorid mért ekvivalens vezetőképességéből (A_1) levonva a kloridionnak az irodalomból¹⁴ ismert, azonos hőfokra és hígításra vonatkozó ekvivalens vezetőképességét (A_2), megkapjuk a kotarninium-ion ekvivalens vezetőképességét (A_3); ez utóbbihoz hozzáadva a OH-ion azonos hőfokokra, de más hígításokra vonatkozó ekvivalens vezetőképességi értékeiből¹⁵ interpolálással nyert értéket (A_4), a kotarninium-hidroxid megfelelő ekvivalens vezetőképességi értékéhez (A_5) jutunk; ebből és a kotarnin mért ekvivalens vezetőképességéből (A_6) kiszámítható a disszociációfok ($A_6/A_5 \cdot 100$).

E számításnál hibát okozhat az, hogy a vezetésben nemcsak a kotarninium- és a OH-ionok vesznek részt, hanem a disszociálatlan kotarnin is. Ez

⁵ T. Zincke: Liebigs Ann. Chem., 330. 103. 1913.

⁶ M. I. Kabacsnyik és A. I. Zicer: Zsurn. Obscs. Him. 7. 162. 1937.

⁷ Beke D. és M. Bárczai M.: Magyar Kém. Folyóirat, 62. 159. 1956.

⁸ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magyar Kém. Folyóirat, 63. 265. 1957.

⁹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magyar Kém. Folyóirat, 64. 118. 1958.

¹⁰ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magyar Kém. Folyóirat, 65. 37. 1959.

¹¹ Beke D., Harsányi K. és Korbonits D.: Magyar Kém. Folyóirat, 65. 78. 1959.

¹² J. G. Aston: J. Amer. Chem. Soc., 53. 1448. 1931.

¹³ A. Hantzsch und M. Kalb: Ber., 32. 3109. 1899.

¹⁴ R. Lorenz und W. Michael: Z. anorg. allg. Chem., 116. 61. 1921.

¹⁵ E. Weissberger: Physical Methods of Org. Chem., 1961. 1. New York, 1949.

utóbbi ekvivalens vezetőképességét úgy tudtuk megbecsülni, hogy megmértük a hidrokotarnin (2-metil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin) ekvivalens vezetőképességét; ezt $V = 128$ -nál 3,9-nek találtuk. A disszociálatlan kotarnin vezetőképessége ennél feltétlenül kisebb, hiszen a N-nel szomszédos C-atomon levő H-nek az elektronvonzó OH-csoportra történő kicserélése csökkenti a N-en az elektronsűrűséget, tehát a N bázisos jellegét. A 3,9-es érték a disszociációfok kiszámításánál a 163,3-es érték mellett első közelítésben elhanyagolható; a 26% nem disszociált részre eső hányada 1,01, ami a disszociációfok értékében maximálisan kb. 0,3% eltérést jelent.

A számításnál nem vettük figyelembe, hogy a nem disszociált rész elvben a hipotetikus aminoaldehyd-formában (IIIa) is jelen lehet. Ez utóbbi ekvivalens vezetőképességének megbecsülése céljából megmértük az „N-metilkotarnin” [6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-(β -dimetilaminoetil)-benzaldehyd, IIIb]¹⁶ ekvivalens vezetőképességét azonos feltételek mellett. A kotarnin hipotetikus aminoaldehyd-formájának a vegyületnél erősebb bázisnak kellene lennie, minthogy III. r. aminos csoport helyett II. r. aminocsoport van benne. Az „N-metilkotarnin” pK_b értékét (2. táblázat) nagy-

2. táblázat

V	A	pK_b
128	13,50	4,47
256	17,82	4,55
512	25,24	4,53
1024	33,50	4,58

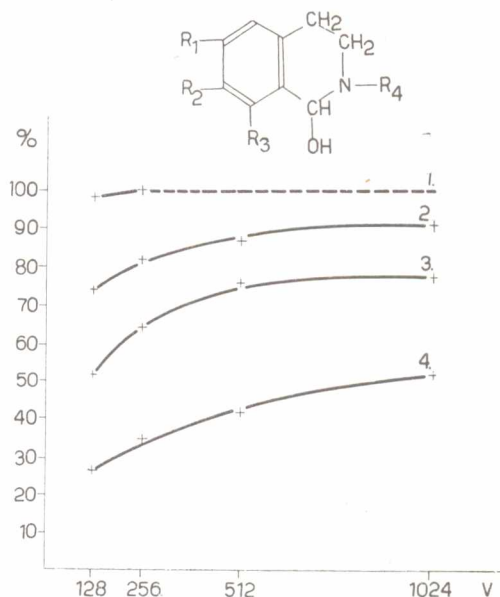
ságrendileg azonosnak találtuk az egyszerű alifás III. r. aminokéval (trimetilamin: 4,26); IIIa tehát valószínűleg az egyszerű alifás II. r. aminokkal volna közelítőleg azonos erősségű bázis; a $V = 128$ -ra számított ekvivalens vezetőképességi értéke kb. 50 volna, ami már el nem hanyagolható hibát okozna a disszociációfok kiszámításánál.

A vezetőképességmérések alapján számított disszociációfokértékeket spektrofotométeres mérésekkel ellenőriztük; a kotarninbázis elnyelését a kotarninium-klorid elnyelésével összehasonlítva, a mért ionkoncentrációkból számított disszociációfok-értékek (1. táblázat, $a \cdot 100$) a hibahatáron belül jó egyezést mutatnak a vezetőképességmérés alapján kapott értékekkel, tehát a nem disszociált rész — ellentétben Coufalík és Šantavý¹⁷ megállapításaival — nem állhat jelentős részben az aminoaldehyd-formából.

2. N-Etil-nor-kotarnin (IIb) és N-izopropil-nor-kotarnin (IIId)

E vegyületek vezetőképességét vizes közegben — nagyfokú érzékenyséjük miatt — csak úgy

tudtuk mérni, hogy bromidjukhoz egyenértékű mennyiségű lúgot adtunk, és az így felszabadított bázis és a NaBr oldatának együttes vezetőképességét mértük. A NaBr vezetőképességének levonása után mindkét vegyület disszociációfoka már $V = 128$ -nál közel 100%-nak adódik (1. ábra)



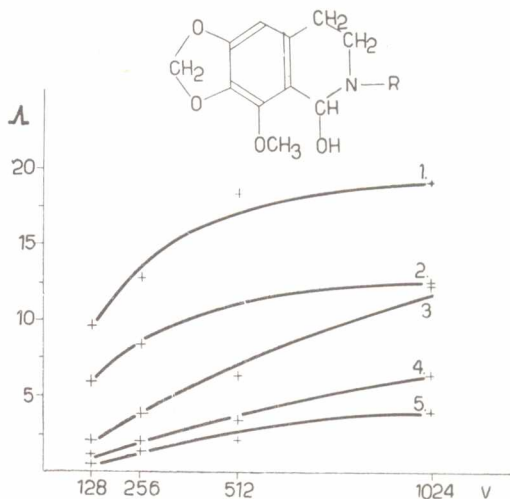
1. ábra

Disszociációfok vizes közegben vezetőképesség alapján

1. $R_1 + R_2 = CH_2O_2$
 $R_3 = CH_3O$
 $R_4 = C_2H_5, (CH_3)_2CH$
2. $R_1 + R_2 = CH_2O_2$
 $R_3 = CH_3O$
 $R_4 = CH_3$
3. $R_1 = R_2 = CH_3O$
 $R_3 = H$
 $R_4 = CH_3$
4. $R_1 = R_2 = R_3 = H$
 $R_4 = CH_3$

3. N-Benzil-nor-kotarnin (IIf) és N-aril-nor-kotarninok (IIg-k)

E vegyületek vízben nem oldódnak, ezért 45%-os vizes dioxános oldatban végeztük a méréseket.



2. ábra

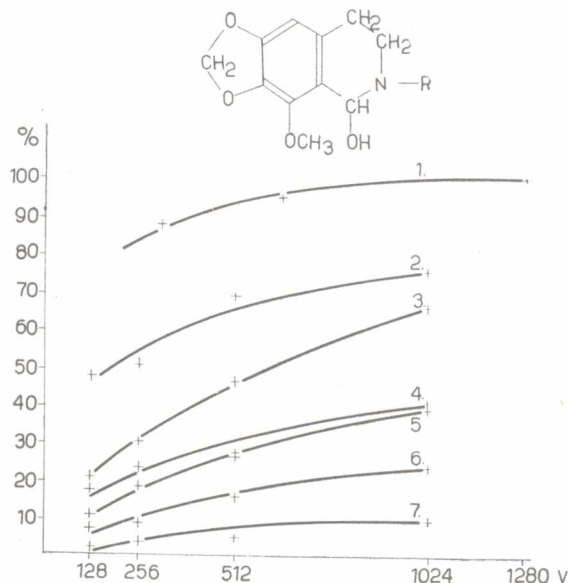
Ekvivalens vezetőképességi értékek 45 s.-%-os dioxán-vízben

1. $R = CH_3$
2. $C_6H_5CH_2$
3. $p-CH_3OC_6H_4$
4. C_6H_5
5. $p-Cl-C_6H_4$

¹⁶ Beke D., Korbonits D. és M. Kornis R.: Magy. Kém. Folyóirat, 65. 369. 1959.; Liebigs Ann. Chem., 626. 225. 1959.

¹⁷ E. Coufalík és F. Šantavý: Chem. Listy, 47. 1609. 1953.

Ilyen közegben ionmozgékonyági adatok nem állnak rendelkezésre, így a disszociációfok abszolút értéke nem állapítható meg; a vezetőképességi értékek (2. ábra) azonban felvilágosítást adnak a disszociációfokok viszonylagos értékére vonatkozólag, minthogy az ionmozgékonyágok közel azonosak, amint az a megfelelő bromidok Λ értékéből ($V = 512$ -nél II f: 43,5, II g: 49,5, II i: 46,3, II j: 48,5) megállapítható. A disszociációfok abszolút értékét e vegyületeknél is meg lehetett határozni spektrofotométeres mérések alapján (3. ábra).



3. ábra

Disszociációfok spektrofotométeres mérés alapján 45 s.-%-os dioxán-vízben

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | 5. R = $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ |
| 2. C_6H_5 | 6. C_6H_5 |
| 3. CH_3 | 7. $\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4$ |
| 4. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ | |

4. 1-Oxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (II) és 1-oxi-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (Im)

Ezen, az irodalomban már régebben leírt^{18, 19} aminokarbinolok disszociációfokát a kotarninnál ismertetett módon számítottuk ki a vezetőképességi értékekből; a kapott értékek (3. táblázat, 1. ábra)

3. táblázat

V	II			Im		
	A_{sz}	A_t	A_t/A_{sz} 100 %	A_{sz}	A_t	A_t/A_{sz} 100 %
128	225,4	59,1	26,2	217,5	112,2	51,6
256	230,9	78,7	34,7	224,3	142,7	64,1
512	238,2	99,1	41,6	225,4	169,3	75,2
1024	246,9	127,4	51,6	229,4	177,3	77,3

¹⁸ F. L. Pyman: J. Chem. Soc. (London), 95. 1746. 1749. 1909.

¹⁹ N. J. Leonard and G. W. Leubner: J. Amer. Chem. Soc., 71. 3408. 1949.

itt is maximális értékeket jelentenek, minthogy a számításnál a nem disszociált rész vezetését nem vettük figyelembe. Minthogy e két vegyület kationja a látható színekben nem abszorbeál, itt nem volt lehetőség spektrofotométeres meghatározásra.

Az eredmények diszkussziója

A kotarnin és analogonjai disszociációfokának meghatározása teljes mértékben igazolta a N-en, valamint az aromás gyűrűn levő helyettesítők elektronaffinitása és a disszociáció mértéke közötti összefüggésre vonatkozó feltevéseinket. A metil-csoportnál nagyobb +I effektusú etil-, illetve izopropil-csoportot tartalmazó kotarnin-analogonok már $V = 128$ -nál is közel 100%-ig disszociálva vannak (a kotarnin csak 74%-ban). A N-en benzil- és különböző aril-csoportokkal helyettesített kotarnin-analogonok disszociációfoka párhuzamosan csökken a csoportok növekvő elektronaffinitásával. Az 1-oxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin és a megfelelő 6,7-dimetoxivegyület disszociációfokának összehasonlítása a kotarninéval azt mutatja, hogy az aromás gyűrűn, a karbinolos C-atomhoz képest orto- és para-helyzetben levő helyettesítők is jelentős befolyást gyakorolnak a disszociációfokra.

A disszociációfok-értékek alapján megállapítható, hogy vizes és vizes-dioxános oldatban még a N-en p-klórfenil-csoporttal helyettesített kotarnin-analogon is jelentős mértékben szolgáltat OH-ionokat, tehát a prototropia, illetve a nyílt láncú aminoaldehid-forma fellépése ezen oldószerekben csak a p-klórfenil-csoportnál negatívabb, de a 2,4-dinitrofenilcsoportnál pozitívabb helyettesítő esetén várható⁴; az aromás gyűrűn nem helyettesített kotarnin-analogonok esetében azonban már kevésbé elektronvonzó helyettesítő esetén is fennáll elvben a prototropia lehetősége.

A disszociációfok egyben a disszociálatlan aminokarbinol C—OH kötése polaritásának is mértéke, és így belőle az aminokarbinolok 1. C-atomjának elektrofil reakciókészségére, illetve az e reakcióknál keletkező származékok viszonylagos állandóságára vonatkozó következtetéseket lehet levonni.

Köszönetet mondunk a M. Tud. Akadémiának munkánk támogatásáért.

Összefoglalás

Vezetőképességi és spektrofotometriás mérések alapján meghatároztuk a kotarnin és néhány analogonja disszociációfokát. A kísérleti eredmények igazolták ama feltevésünket¹⁻³, hogy a kotarnin N-en levő metil-csoportjának kicserélése erősebben elektrontaszító csoportokra növeli, elektronvonzó csoportokra pedig csökkenti a C—OH kötés polaritását, illetve a disszociáció fokát. Az aromás gyűrűn, a karbinolos C-atomhoz képest orto- és para-helyzetben levő helyettesítők is jelentős befolyást gyakorolnak a C—OH kötés polaritására.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen pseudobasischen Aminocarbinole, XV. Der Dissoziationsgrad des Kotarnins und einiger analogen Verbindungen. *D. Beke, Cs. Szántay und L. Tőke*

Mittels Leitfähigkeits- und spektrophotometrischer Messungen wurde der Dissoziationsgrad des Kotarnins und einiger seiner Analoga bestimmt. Die Ergebnisse bestätigten unsere Annahme¹⁻³, daß durch den Austausch der N-Methylgruppe des

Kotarnins gegen stärker elektronenabstossende Gruppen die Polarität der C-OH Bindung und der Dissoziationsgrad erhöht, durch ihren Austausch gegen elektronenanziehende Gruppen aber erniedrigt werden. Substituenten des aromatischen Ringes in o- oder p-Stellung zum Carbinol-Kohlenstoff zeichnen sich ebenfalls durch eine bedeutende Wirkung auf die Polarität der C—OH Bindung aus.

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.
Érkezett: 1959. V. 4.

16. sz. melléklet

Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok kémiaiájához, XVI. A kotarnin, valamint egyes aromás aldehidek hidrogéncianiddal lejátszódó reakciójának összehasonlító kinetikai vizsgálata. -

M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.
/Liebigs Ann. Chem. 636. 150 /1960/./

SONDERDRUCK AUS
JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen
Aminocarbinole, XVI

VERGLEICHENDE KINETISCHE UNTERSUCHUNG DER
REAKTION DES COTARNINS SOWIE EINIGER AROMATISCHER
ALDEHYDE MIT CYANWASSERSTOFF

VON DÉNES BEKE, CSABA SZÁNTAY und MARIETTA BÁRCZAI-BEKE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

Liebigs Ann. Chem. 636, 150 – 158 (1960)

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen
Aminocarinole, XVI*

VERGLEICHENDE KINETISCHE UNTERSUCHUNG DER
REAKTION DES COTARNINS SOWIE EINIGER AROMATISCHER
ALDEHYDE MIT CYANWASSERSTOFF

VON DÉNES BEKE, CSABA SZÁNTAY und MARIETTA BÁRCZAI-BEKE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

Eingegangen am 20. Mai 1960

Es wird der kinetische Verlauf der Reaktion des Cotarnins sowie einiger aromatischer Aldehyde („*N*-Methyl-cotarnin“, *m*-Nitro-benzaldehyd) mit Cyanwasserstoff verglichen. Die wesentlichen Unterschiede in den kinetischen und thermodynamischen Parametern sowie in der Zugänglichkeit für die Katalyse zwischen beiden Reaktionen schließen die Möglichkeit aus, daß das Cotarnin in seiner hypothetischen Aminoaldehydform an der Reaktion teilnimmt.

Bezüglich der Struktur der aus heterocyclischen quartären Ammoniumsalzen durch Alkalien freisetzbaren Basen hat sich allgemein die Anschauung verbreitet, daß es sich bei diesen Verbindungen um Drei-Tautomeren-Systeme handele, bei welchen die quartäre Ammoniumhydroxyd-, die pseudobasische Aminocarinol- und die offenkettige Aminoaldehydform miteinander in einem mobilen Gleichgewicht stehen¹⁻⁷⁾. Dementsprechend pflegt man das Cotarnin, einen typischen und zugleich den meist-untersuchten Vertreter dieser Verbindungsgruppe, als ein Gleichgewichtsgemisch der drei, den Strukturformeln I, IIa und IIIa entsprechenden Molekülarten zu betrachten.

*) XV. Mitteilung: D. BEKE, CS. SZÁNTAY und L. TÖKE, *Periodica Polytechnica*, Ch. 3, 177 (1959); *Magyar Chem. Folyóirat* [Ung. Z. Chem.] 66, 66 (1960).

1) R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Bd. 4, S. 454–456, 458 und 462, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1952.

2) C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, London 1953, S. 575–580.

3) V. GRIGNARD, G. DUPONT und R. LOCQUIN, *Traité de Chimie Organique*, Bd. 20, S. 545, Masson, Paris 1953.

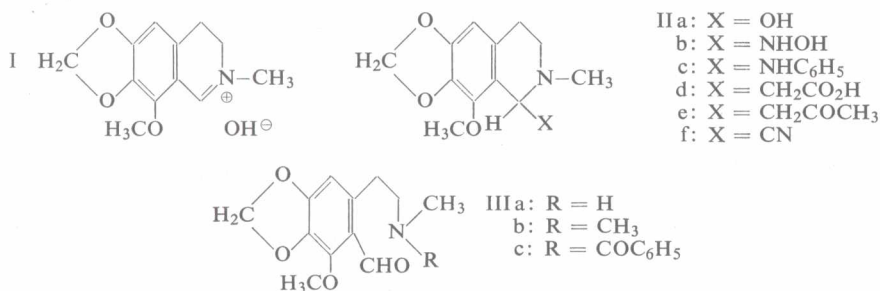
4) R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, Bd. 4, S. 170, 173, Academic Press Inc. Publ., New York 1954.

5) W. HÜCKEL, *Theoretische Grundlagen der organischen Chemie*, 8. Aufl. Bd. 1, S. 265, Akad. Verlagsges., Leipzig 1956.

6) E. H. RODD, *Chemistry of Carbon Compounds*, Bd. IV/A, S. 598, 664, Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1957.

7) F. KLAGES, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Bd. III, S. 558, W. de Gruyter & Co., Berlin 1958.

Die bei der Einwirkung nucleophiler Reagentien auf das Cotarnin oder analoge Verbindungen entstehenden Derivate (z. B. IIb–IIe) werden üblicherweise ebenfalls als Ring-Ketten-prototrope Systeme angesehen^{1,2)}. In früheren Mitteilungen dieser Reihe^{8–12)} wurde jedoch gezeigt, daß diese Derivate in Wirklichkeit cyclische Struktur haben. Unsere Feststellungen wurden durch die Untersuchungen von W. SCHNEIDER und B. MÜLLER bestätigt¹³⁾.



Aus IR-spektroskopischen Untersuchungen ließ sich der Schluß ziehen, daß die Struktur des kristallinen Cotarnins der Aminocarbinolform entspricht^{12–14)}. Obwohl die Aminoaldehydform auch in Lösung nicht nachgewiesen werden kann^{15–19)}, läßt sich prinzipiell die Möglichkeit, daß sie in verschwindender Menge und in einer Konzentration unterhalb der Grenze der spektroskopischen Nachweisbarkeit dennoch anwesend ist und daß bei der Einwirkung gewisser Reagentien das Gleichgewicht in Richtung dieser Form verschoben wird, dennoch nicht ausschließen. Daher darf die Frage, ob die genannten Cotarninderivate aus der Aminocarbinolform durch nucleophile Substitution oder eventuell aus der (in nicht nachweisbarer Menge) anwesenden Aminoaldehydform als Ergebnis von Carbonylreaktionen entstehen, nicht als entschieden angesehen werden^{1,2)}.

⁸⁾ D. BEKE und M. BÁRCZAI-MARTOS, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **62**, 159 (1956) [C. **1957**, 11575]; Acta chim. Acad. Sci. hung. **11**, 295 (1957).

⁹⁾ D. BEKE und K. HARSÁNYI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **62**, 201 (1956) [C. **1958**, 9783]; Acta chim. Acad. Sci. hung. **11**, 303 (1957).

¹⁰⁾ D. BEKE, K. HARSÁNYI und J. KÖRÖSI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **62**, 204 (1956) [C. **1958**, 9784]; Acta chim. Acad. Sci. hung. **11**, 309 (1957).

¹¹⁾ D. BEKE und K. HARSÁNYI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **62**, 298 (1956) [C. A. **52**, 5437 (1958)]; Acta chim. Acad. Sci. hung. **11**, 349 (1957).

¹²⁾ D. BEKE, D. KORBONITS und R. KORNIS-MARKOVITS, Liebigs Ann. Chem. **626**, 225 (1959).

¹³⁾ W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **615**, 34 (1958).

¹⁴⁾ D. BEKE, Acta chim. Acad. Sci. hung. **17**, 463 (1958).

¹⁵⁾ J. J. DOBBIE, A. LAUDER und CH. K. TINKLER, J. chem. Soc. [London] **83**, 598 (1903); **85**, 121 (1904).

¹⁶⁾ Z. KITASATO, Acta phytochim. [Tokyo] **3**, 175 (1927) [C. **1927** II, 1965].

¹⁷⁾ B. SKINNER, J. chem. Soc. [London] **1950**, 823.

¹⁸⁾ D. BEKE, Cs. SZÁNTAY und L. TÖKE, Periodica Polytechnica Ch. **3**, 177 (1959).

¹⁹⁾ K. GYÖRBIRÓ, Periodica Polytechnica Ch. **3**, 267 (1959); **4**, 61 (1960).

Wir vermuteten, das Problem mittels vergleichender reaktionskinetischer Untersuchungen lösen zu können. Als besonders geeignet für diesen Zweck erschien uns der Vergleich des kinetischen Verlaufs der Reaktionen des Cotarnins sowie aromatischer Aldehyde mit Cyanwasserstoff. Der Bildungsmechanismus der Aldehydcyanhydrine wurde seit den klassischen Untersuchungen LAPWORTHS^{20, 21)} eingehend untersucht, so daß zur Zeit Versuchsdaten in großer Anzahl zur Verfügung stehen^{22–25)}. Das Cotarnin reagiert mit Cyanwasserstoff – wie allgemein bekannt^{26, 27)} – unter Bildung von 1-Cyan-hydrocotarnin („Cotarninpseudocyanid“, II f).

Die Versuche wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran, einem Lösungsmittel geringer Polarität, ausgeführt, in welchem das Cotarnin nicht in meßbarer Menge dissoziiert, so daß man nur mit der Anwesenheit der Aminocarbinol- und eventuell der hypothetischen Aminoaldehydform zu rechnen hat. Bei der Reaktion der letzteren müßte in der ersten Stufe das Aldehydcyanhydrin entstehen, welches dann unter Verlust von einem Molekül Wasser in 1-Cyan-hydrocotarnin überginge. Zum Vergleich wurde die Reaktion des aus der hypothetischen Aminoaldehydform des Cotarnins ableitbaren 2-[β -Dimethylamino-äthyl]-4.5-methylenedioxy-6-methoxy-benzaldehyds („*N*-Methyl-cotarnin“, III b)⁹⁾ sowie des *m*-Nitro-benzaldehyds mit Cyanwasserstoff untersucht. Der *m*-Nitrobenzaldehyd wurde nach vorhergehenden orientierenden Versuchen mit verschiedenen aromatischen Aldehyden (s. Tab. 2) als Modells substanz gewählt, weil wir – in Übereinstimmung mit den Literaturangaben²⁸⁾ – bei dieser Verbindung einerseits das Gleichgewicht in Richtung der Cyanhydrinbildung am stärksten verschoben, andererseits die Reaktionsgeschwindigkeit mit Cyanwasserstoff am größten fanden.

Meßergebnisse und Diskussion

Die Reaktion zwischen Cotarnin und Cyanwasserstoff verläuft sehr schnell und quantitativ. Die Daten einer charakteristischen Meßreihe sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die aus dem Mittelwert von k_2 berechnete Halbwertszeit beträgt $t_{1/2} = 123$ Sekunden. Trotz der großen Reaktionsgeschwindigkeit ist die Genauigkeit

$$\frac{dx}{dt} = k_2 \cdot [\text{Cotarnin}] \cdot [\text{HCN}] \quad (1)$$

$$k_2 t = \frac{2.3}{a - b} \cdot \log \frac{b(a - x)}{a(b - x)} \quad a = [\text{Cotarnin}], \quad b = [\text{HCN}], \quad x = [\text{Reaktionsprodukt}] \quad (2)$$

20) A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] **83**, 995 (1903).

21) A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] **85**, 1206 (1904).

22) T. D. STEWART und B. J. FONTANA, J. Amer. chem. Soc. **62**, 3281 (1940).

23) W. F. YATES und R. L. HEIDER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4153 (1952).

24) W. J. SVIRBELY und J. F. ROTH, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3106 (1953).

25) W. J. SVIRBELY und F. H. BROCK, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5789 (1955).

26) A. HANTZSCH und M. KALB, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3109 (1899), und zwar S. 3131.

27) M. FREUND und H. PREUSS, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 380 (1900).

28) A. LAPWORTH und R. H. F. MANSKE, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2533.

der Messungen befriedigend, was u. a. auch daraus hervorgeht, daß die aus der integrierten Form (2) der Gleichung (1) berechneten k_2 -Werte innerhalb der Fehlergrenzen der Versuche liegen. Ihre geringfügige Abnahme mit steigender Versuchsdauer läßt sich auf das Sinken der Temperatur während der Reaktion (s. Methode, S. 157) zurückführen. Bei Verwendung der VAN'T HOFFschen Differentialmethode ergibt sich für die Reaktion ebenfalls die zweite Ordnung.

Tabelle 1. Reaktion von Cotarnin mit Cyanwasserstoff bei $0.5 \pm 0.2^\circ$
($a = 0.0392 \text{ Mol/l}$, $b = 0.0588 \text{ Mol/l}$)

Zeit [Sek.]	Umgesetzte Menge [%]	$x \text{ [Mol/l]}$	$k_2 \text{ [l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Sek.}^{-1}\text{]}$
30	20.1	0.0079	0.133
60	32.4 31.7	0.0127 0.0124	0.125 0.121
90	40.8 41.5	0.0160 0.0163	0.117 0.120
120	47.0	0.0184	0.109
150	52.8	0.0207	0.107
180	61.5	0.0241	0.120
Mittelwert (graphisch bestimmt)			0.116

Tabelle 2. Reaktionsfähigkeit von aromatischen Aldehyden gegenüber Cyanwasserstoff bei 0° (in Gegenwart von 1 Äquiv. Triäthylamin)

Aldehyd	Umgesetzte Menge [%]	
	nach 4 Stdn.	nach 24 Stdn.
Benzaldehyd	7.0	33.6
<i>m</i> -Nitro-benzaldehyd	63.5	82.0
<i>p</i> -Dimethylamino-benzaldehyd	0.1	0.5
Veratrumaldehyd	0.6	3.2
Vanillin	0.6	3.8
„ <i>N</i> -Benzoyl-cotarnin“	1.7	9.8

Die Reaktion des mit dem Cotarnin strukturell sehr nahe verwandten, jedoch zweifellos von der Aminoaldehydform ableitbaren „*N*-Methyl-cotarnins“ (III b) mit

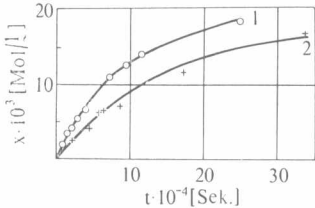


Abbildung 1
Reaktion von „*N*-Methyl-cotarnin“
mit HCN ($a = b = 0.0392 \text{ Mol/l}$)
Kurve 1: bei 21° , $\Delta = 0.0224 \sim 58\%$
Kurve 2: bei 0° , $\Delta = 0.0286 \sim 73\%$

Cyanwasserstoff ist ein langsamer, zum Gleichgewicht führender Vorgang (Abb. 1); die Zugabe eines Amin-Katalysators erweist sich als unnötig, da die Katalysewirkung

von der im Molekül anwesenden tertiären Aminogruppe ausgeführt wird (durch Zugabe von 1 Äquiv. Triäthylamin wird die Reaktion nicht merklich beeinflusst).

Ähnlich, aber etwas schneller, reagiert auch *m*-Nitro-benzaldehyd mit Cyanwasserstoff, jedoch mit dem Unterschied, daß sich die Reaktion in Abwesenheit von Katalysatoren nicht mit meßbarer Geschwindigkeit abspielt. Daher wurden die Messungen in Gegenwart von 1 Äquiv. Triäthylamin ausgeführt (Abb. 2).

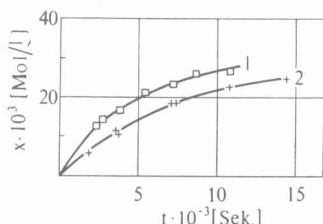


Abbildung 2

Reaktion von *m*-Nitro-benzaldehyd mit HCN ($a = b = 0.0392$ Mol/l)

Kurve 1: bei 21° , $\Delta = 0.333 \sim 82\%$

Kurve 2: bei 0° , $\Delta = 0.329 \sim 84\%$

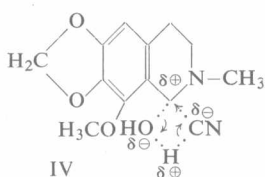
Die Kurven der Reaktionen beider Aldehyde mit Cyanwasserstoff entsprechen gut den aus der integrierten Form (4) der Reaktionsgleichung (3) berechneten Werten²⁹⁾. Die Geschwindigkeitskonstanten sowie die daraus berechneten thermodyna-

$$\frac{dx}{dt} = k_2 \cdot [\text{Aldehyd}] \cdot [\text{HCN}] \quad (3)$$

$$k_2 t = \frac{2.3}{\alpha - \Delta} \cdot \log \frac{(x - \alpha)}{\alpha(x - \Delta)} \quad \alpha = \frac{ab}{\Delta}, \quad \Delta = \text{Gleichgewichtskonzentration} \quad (4)$$

mischen Parameter sind — mit den entsprechenden Parametern der Reaktion von Cotarnin mit Cyanwasserstoff — in Tab. 3 zusammengestellt^{*)}.

Aus dem Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und mehr noch aus dem der ΔH^\ddagger - und ΔS^\ddagger -Werte läßt sich eindeutig der Schluß ziehen, daß das Cotarnin



nicht in seiner hypothetischen Aminoaldehydform an der Reaktion teilnehmen kann. Das HCN-Molekül wird — unserer Meinung nach — an das am stärksten nucleophile Zentrum des Cotarninmoleküls, das Sauerstoffatom der Carbinol-OH-Gruppe, gebunden, so daß der Übergangszustand durch Formel IV veranschaulicht werden kann.

^{*)} Das Auftreten der sehr großen negativen Entropiewerte bei den Aldehyden läßt sich auf zweierlei Weise erklären: a) Durch die Annahme, daß die erste, schnelle Stufe in der Salz-bildung des Cyanwasserstoffs mit dem tertiären Amin besteht, und daß die eigentliche Reaktion durch das vorgeschaltete Gleichgewicht $R_3N \cdot HCN \rightleftharpoons R_3NH^+ + CN^-$ beeinflusst wird; in diesem Falle würde der Ablauf der Reaktion durch die unseren Berechnungen zugrunde liegende Gleichung (2) nur formell wiedergegeben werden. b) Durch die Annahme, daß der Übergangszustand durch Zusammenstoß eines Aldehydmoleküls mit dem $R_3N \cdot HCN$ -Molekül zustande kommt, so daß an seinem Aufbau eigentlich drei Moleküle teilnehmen. — Wegen der unpolaren Natur des Lösungsmittels erscheint die letztere Annahme wahrscheinlicher.

²⁹⁾ J. W. BAKER und M. L. HEMMING, J. chem. Soc. [London] 1942, 191.

Tabelle 3. Aktivierungsenthalpien und -entropien für die Reaktionen von Cotarnin, „*N*-Methyl-cotarnin“ und *m*-Nitro-benzaldehyd mit Cyanwasserstoff

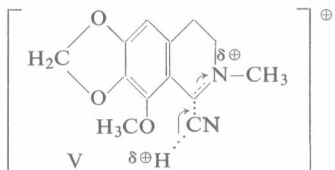
	t [°C]	k ₂ [l · Mol ⁻¹ · Sek. ⁻¹]	ΔH [‡] [kcal · Mol ⁻¹]	ΔS [‡] [cal · Grad ⁻¹ · Mol ⁻¹]
Cotarnin	0.5 ± 0.2°	1.16 · 10 ⁻¹	12.2	-18.4
	15.4 ± 0.1°	3.65 · 10 ⁻¹		
	21.4 ± 0.1°	6.30 · 10 ⁻¹		
„ <i>N</i> -Methylcotarnin“	0°	6.95 · 10 ⁻⁵	5.9	-56.4
	21°	14.70 · 10 ⁻⁵		
<i>m</i> -Nitro-benzaldehyd	0°	3.10 · 10 ⁻³	4.0	-55.3
	21°	5.25 · 10 ⁻³		

Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Cotarnin und den Aldehyden besteht weiterhin in der Katalyse der Reaktion. Bekanntlich^{20,21)} ist für die Reaktion zwischen Oxoverbindungen und Cyanwasserstoff eine allgemeine Basenkatalyse charakteristisch. Die Reaktion läßt sich durch die Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = k_2 \cdot [\text{Aldehyd}] \cdot [\text{CN}^\ominus]$$

beschreiben. Auch unsere eigenen Versuche zeigten, daß z. B. *m*-Nitro-benzaldehyd bei Gegenwart von 1–2 Äquivalenten Essigsäure mit Cyanwasserstoff nicht mit meßbarer Geschwindigkeit reagiert; die Reaktion des „*N*-Methyl-cotarnins“ mit Cyanwasserstoff wird durch die Anwesenheit von 1–2 Äquivalenten Essigsäure nicht merkbar beeinflusst. Andererseits wird die Reaktion von Cotarnin mit Cyanwasserstoff durch Zugabe von 0.2 Äquivalenten Triäthylamin kaum beeinflusst, durch Zugabe katalytischer Mengen Essigsäure dagegen stark beschleunigt. In Gegenwart von 0.04 Äquivalenten Essigsäure steigt z. B. die Reaktionsgeschwindigkeit um fast zwei Größenordnungen ($t_{1/2} = 4.45$ Sek.), um dann bei Zugabe einer größeren Menge Essigsäure unmeßbar groß zu werden. Nach Zugabe der Essigsäure färbt sich die ursprünglich farblose Tetrahydrofuranlösung des Cotarnins gelb, was auf die Bildung von Cotarninium-Ionen (I) hindeutet, und diese reagieren offenbar schneller mit den stark polaren HCN-Molekülen als die nicht dissoziierten Aminocarbinol-Moleküle. Der Übergangszustand der säurekatalysierten Reaktion läßt sich durch Formel V wiedergeben.

Offensichtlich nimmt also an der Reaktion des Cotarnins mit Cyanwasserstoff die Aminocarbinolform (im Falle einer Säurekatalyse oder bei Verwendung eines polaren Mediums das Cotarninium-Ion) teil. Wenn die Aminoaldehydform in verschwindender, unterhalb der Grenze der spektroskopischen Nachweisbarkeit liegender Konzentration eventuell auch anwesend sein kann, so spielt sie für das chemische Geschehen



sicher keine Rolle; die Reaktion verläuft nicht über sie. Wir halten es für wahrscheinlich, daß diese Aussage auch auf die Reaktionen des Cotarnins sowie analoger Amino-carbinole mit anderen nucleophilen Reagentien ausgedehnt werden darf.

Für wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche sei Herrn JÁNOS ROHÁLY und Frau MAGDA KRAKOVICZER, für Überlassung von Cotarnin der Chemischen Fabrik ALKALOIDA, Tiszavasvári/Ungarn, und für die Unterstützung dieser Arbeit der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN auch an dieser Stelle gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Substanzen

Cotarnin: Ein über die Hydrocotarnin-sulfonsäure-(1)¹⁶⁾ gereinigtes Produkt wurde im SOXHLET-Apparat mit absol. Äther extrahiert. Das so erhaltene Cotarnin kristallisiert in farblosen, durchsichtigen und wohlausgebildeten Kristallen.

„*N-Methyl-cotarnin*“ (III b): Reinigung durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petrol-äther bis zum konstanten Schmelzpunkt von 57°.

„*N-Benzoyl-cotarnin*“ (III c): Schmp. 122—123° (aus Äthanol)³⁰⁾.

Benzaldehyd: Das Handelsprodukt „pro analysi“ wurde unter Stickstoff bei 10 Torr einer sorgfältigen Fraktionierung unterworfen; Sdp.₁₀ 60.2—60.7° (Lit.³¹⁾: 60.6°).

m-Nitro-benzaldehyd: Reinigung des Handelsproduktes „purissimum“ durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser bis zum konstanten Schmelzpunkt von 74°.

Veratrumaldehyd: Reinigung des durch Decarboxylierung aus Opiansäure gewonnenen Produktes durch wiederholtes Umkristallisieren aus Äther bis zum konstanten Schmelzpunkt von 44°³²⁾.

Vanillin: Reinigung des Handelsproduktes durch mehrmalige Kristallisation aus Wasser bis zum konstanten Schmelzpunkt von 81°.

Tetrahydrofuran: 1 l Lösungsmittel wurde mit 100 ccm 5-proz. Salzsäure 10 Stdn. gekocht, über festem NaOH getrocknet, sodann 24 Stdn. über festem NaOH stehengelassen. Nach 8stdg. Kochen mit Natrium wurde sorgfältig fraktioniert, die zwischen 65.2 und 65.7° destillierende Fraktion über Natrium aufbewahrt und unmittelbar vor Gebrauch noch einmal fraktioniert.

Cyanwasserstoff-Lösung in Tetrahydrofuran: Der über Phosphorpentoxyd destillierte Cyanwasserstoff wurde mit dem gereinigten und frisch fraktionierten Tetrahydrofuran bis zu einer Konzentration von etwa 0.2*n* verdünnt, sodann der Titer der Lösung nach VOLHARD bestimmt. Die Bestimmung nach LIEBIG-DENIGÈS erwies sich als ungeeignet, da der Endpunkt vom Verhältnis Lösungsmittel:Wasser abhängt.

³⁰⁾ W. ROSER, Liebigs Ann. Chem. **254**, 334 (1889).

³¹⁾ C. v. RECHENBERG, *Einfache und fraktionierte Destillation*, 2. Aufl., Miltitz 1923, S. 249.

³²⁾ D. BEKE und CS. SZÁNTAY, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **62**, 267 (1956); Acta chim. Acad. Sci. hung. **12**, 275 (1957) [C. A. **52**, 10944 (1958)].

Chlorwasserstoff-Lösung in Tetrahydrofuran: In das gereinigte und frisch fraktionierte Tetrahydrofuran wurde trocknes HCl-Gas bis zu einer Konzentration von etwa 1 *n* eingeleitet, sodann der Titer der Lösung acidimetrisch bestimmt.

Methode

Reaktion von Cotarnin mit Cyanwasserstoff: Für die Unterbrechung der Reaktion zum geeigneten Zeitpunkt sowie für die quantitative Bestimmung des unveränderten Cotarnins erwies sich das Versetzen des Reaktionsgemisches mit einer Chlorwasserstoff-Lösung in Tetrahydrofuran als bestgeeignete Methode. Cotarnin kann aus Tetrahydrofuranlösung durch Zugabe einer (in höchstens 50-proz. Überschuß verwendeten) HCl-Lösung in Tetrahydrofuran als *Cotarninchlorid* quantitativ abgeschieden und nach 1 stdg. Trocknen bei 105° und Abkühlen im Exsikkator in einer zur analytischen Bestimmung geeigneten kristallwasserfreien Form gewonnen werden. (Bei Zimmertemperatur an der Luft getrocknete Präparate enthalten 1–2 Mol Kristallwasser.)

Eine Lösung von 1-Cyan-hydrocotarnin in Tetrahydrofuran gibt mit HCl keinen Niederschlag. Aus Lösungen von Gemischen des Cotarnins und des 1-Cyan-hydrocotarnins verschiedener Zusammensetzung in Tetrahydrofuran (25.5 ccm Tetrahydrofuran pro mMol) wird ausschließlich Cotarnin als Chlorid abgeschieden; in Gegenwart von Wasser bildet sich jedoch nach längerem Stehenlassen (1 Stde.) auch aus dem 1-Cyan-hydrocotarnin eine meßbare Menge Cotarninchlorid.

Durch Anwesenheit von Cyanwasserstoff wird die Menge des abgeschiedenen Cotarninchlorids nicht beeinträchtigt; der Chlorwasserstoff reagiert mit dem Cotarnin bedeutend schneller als der Cyanwasserstoff. — Andererseits wird durch Anwesenheit von Peroxyden die Bestimmung bedeutend gestört; das Cotarnin reagiert mit Peroxyden schnell^{27, 33)}, und die gebildeten Produkte werden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen durch HCl nicht in Cotarninchlorid umgewandelt. Das Tetrahydrofuran wurde daher vor der Benutzung stets frisch destilliert, und auch die Cyanwasserstoff- und Chlorwasserstoff-Lösungen wurden unmittelbar vor der Ausführung der Messungen hergestellt, da sie beim Kontakt mit der Luft bereits nach einigen Stunden peroxydhaltig werden.

Die Messung wurde wie folgt ausgeführt: Eine Lösung von 1 mMol *Cotarnin* in 15.5 ccm Tetrahydrofuran und eine solche von 1.5 mMol *HCN* in 10 ccm Tetrahydrofuran wurden im Ultrathermostaten auf die gewünschte Temperatur gebracht und dann beide Lösungen unter Rühren vermischt. Zum gewünschten Zeitpunkt wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ccm tetrahydrofuranischer *Chlorwasserstoff*-Lösung der entsprechenden Konzentration unter Rühren unterbrochen; das abgeschiedene *Cotarninchlorid* wurde nach 3 Min. durch ein Glasfilter abgesaugt, mit 3 mal 2 ccm Tetrahydrofuran gewaschen, 1 Stde. bei 105° getrocknet und nach dem Abkühlen (im Exsikkator) gewogen. Da ein HCl-Überschuß von mehr als 50% bei Anwesenheit des während der Reaktion gebildeten Wassers eine bereits die Fehlergrenzen übersteigende Menge Cotarninchlorid in Lösung zu halten vermag, wurde zuerst nur eine angenäherte Bestimmung ausgeführt und auf Grund des so erhaltenen Wertes nur eine einem Überschuß von 20–50% entsprechende Menge der ca. 1 *n* tetrahydrofuranischen Chlorwasserstoff-Vorratslösung auf 1 ccm verdünnt.

³³⁾ A. RIECHE, E. SCHMITZ und P. DIETRICH, Chem. Ber. **92**, 2239 (1959).

Man konnte nicht vollkommen isotherm arbeiten, da die Reaktion äußerst schnell verläuft. Beim Vermischen der Lösungen bei 0° wurde ein Temperatursprung auf 0.7° beobachtet, dann sank die Temperatur um 0.1° pro Minute; beim Vermischen bei 15 und 21° wurde eine Temperaturerhöhung von 0.5° beobachtet.

Reaktion aromatischer Aldehyde mit Cyanwasserstoff: Die aromatischen Aldehyde wurden unter analogen Bedingungen zur Reaktion gebracht, jedoch mit dem Unterschied, daß die Anfangskonzentration beider Reagentien 1 mMol/25.5 ccm betrug. Zur Vermeidung von HCN-Verlusten wurden die Reaktionen in zugeschmolzenen Ampullen von 50 ccm Inhalt ausgeführt. Der Inhalt der im gewünschten Zeitpunkt geöffneten Ampullen wurde in verd. Salpetersäure gegossen und der nicht umgesetzte Cyanwasserstoff nach VOLHARD bestimmt. Zu jeder Versuchsreihe wurde auch ein Blindversuch ausgeführt, um zu sichern, daß keine meßbaren HCN-Verluste aufgetreten waren.

17. sz. melléklet

Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbinolok kémiaiájához, XVII. A pszeudobázisos aminokarbinolok és önmagukkal képezett étereik mennyiségi meghatározása Karl Fischer reagenssel. -

M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.

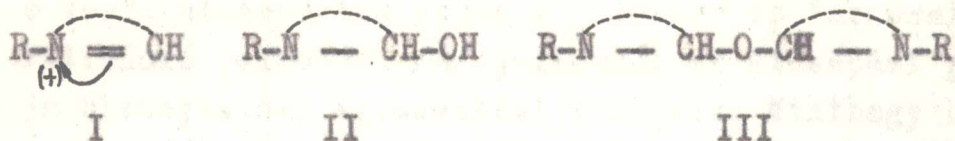
/Periodica Polytechnica Ch., közlés alatt/.

Adatok a heterociklusos, pseudobázisos aminokarbino-
lok kémiaiájához, XVII. A pseudobázisos aminokarbino-
lok és önmagukkal képezett étereik mennyiségi megha-
tározása Karl Fischer reagenssel.

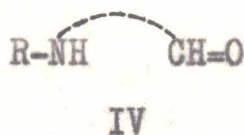
Beke Dénes, Szántay Csaba és B.Bárczai Marietta.
/A Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézetéből, Budapest/

Ismeretes, hogy a heterociklusos IV.r. ammó-
niumsókból alkáliák hatására felszabaduló IV.r.ammóni-
umhidroxidok kationja /I/ - a szerkezeti adottságoktól
és a kísérleti körülményektől függően - képes a hidroxil-
ionnal kovalens kötést létesíteni a nitrogénatommal szom-
szédos szénatomon, vízben nehezen oldódó, disszociálatlan
aminokarbinolek /II/ keletkezése közben; ez utóbbiak
- ugyancsak a szerkezeti adottságoktól és a kísérleti kö-
rülményektől függően - vízvesztés közben az önmagukkal
képezett éterekké /III/, vagy protonvándorlás és gyűrű-
felnylás közben az izomer aminoaldehidekké /IV/ alakul-
hatnak át /1-8/.

-
- 1/ H.Decker: B. 25. 3326 /1892/
 - 2/ H.Decker: J.pr. /2/ 47. 28 /1893/
 - 3/ W.Roser: Liebigs Ann.Chem. 282. 368 /1894/
 - 4/ A.Hantzsch, M.Kalb: B. 32. 3109 /1899/
 - 5/ A.Kauffman, P.Strubin: B. 44. 680 /1911/
 - 6/ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch. 1. 51 /1957/
 - 7/ Beke D.: Acta Chim. Hung. 17. 463 /1958/
 - 8/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: M.Kém.Folyóirat
65. 403 /1959/;
Acta Chim.Hung.
21. 153 /1959/.



/a pontozott vonalak a gyűrű, ill. gyűrűrendszer fel nem tüntetett atomjait jelképezik/



A legtöbb esetben az infravörös szinkép alapján eldönthető, hogy a kipreparált, szilárd bázis szerkezete a II - IV molekulaféleségek közül melyiknek felel meg /9-12/, kívánatos volt azonban olyan - gyors és kényelmes - kémiai módszer kidolgozása is, mely az egyes formák egymástól történő megkülönböztetésén kívül az aminokarbinolek mennyiségi meghatározására is alkalmas.

-
- 9/ N.J.Leonard, G.W.Leubner: J.Amer.chem.Soc. 71.
3408 /1949/
- 10/ W.Schneider, B.Müller: Liebigs Ann.Chem. 615.
34 /1958/
- 11/ Beke D., Kerbonits D., M.Kernis R.: M.Kém.Folyóirat
65.369 /1959/
Liebigs Ann.Chem.
626. 225 /1959/
- 12/ Beke D., Szántay Cs.: M.Kém.Folyóirat, közlés alatt;
Liebigs Ann.Chem., közlés alatt.

A pszeudobázisos aminokarbinolek meghatározása alkalimetriás titrálással nem végezhető el, hiszen a vegyületcsoportra éppen a "lassu" és "abnormis" neutralizáció jelensége /4/ jellemző; az átcsapási pont pH -ja bizonytalan, egyedenként változik. Minthogy bázisos nitrogénatomjuk révén a dimolekuláris éterek /III/ és az aminordehidok /IV/ is fogyasztanak savat, a II - IV molekulafeleségeket egymástól megkülönböztetni sem lehet ezen az alapon. Hasonló okokból nem használható a pikrolonát alakjában történő gravimetriás meghatározás /13/ sem.

Azt találtuk, hogy a II - IV molekulafeleségek egymástól történő megkülönböztetésére, valamint II és III mennyiségi meghatározására kiválóan alkalmas a Karl Fischer reagens.

Megállapítottuk, hogy a pszeudobázisos aminokarbinolek - ellentétben a közönséges alkoholekkel - közvetlenül /jégecet és BF_3 hozzáadása nélkül/ titrálhatók Karl Fischer reagenssel, miközben egy mol aminokarbinol egy mol vízzel egyenértékű reagenst fogyaszt /I. táblázat/. Feltehetően a piridin-metanol elegyben történő oldásnál az aminokarbinol metilétere keletkezik és az ekközben felszabaduló vizet titráljuk meg Karl Fischer reagenssel:



V

A víz hatására a reagensből keletkező hidrogénjodid /SO₂ + J₂ + 2H₂O = H₂SO₄ + 2HJ/ a metilétert a megfelelő jodiddá alakítja:

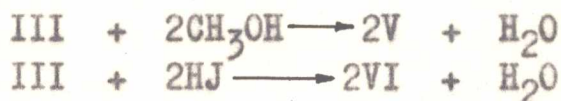


Természetesen az aminokarbinel közvetlenül is reakcióba léphet hidrogénjoddal vízlehasadás közben:



Az 1-oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin /14/ meghatározásánál sikerült a jodidot a megtitrált oldatból ki is preparálnunk. A reakció lefolyására vonatkozó elképzelésünket az a tény is valószínűsíti, hogy a jodid akkor is kipreparálható volt, ha előre elkészített 1-metoxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolint /14/ oldottunk piridin-metanol elegyben és egy mol víz hozzáadása után Karl Fischer reagenssel megtittráltuk az oldatot.

Az aminokarbinolek önmagukkal képezett étereik melonként szintén egy mol vízzel egyénértékű Karl Fischer reagenst fogyasztanak, tehát heteroggyürünként feleany-nyit, mint a megfelelő aminokarbinolek /II. táblázat/. A meghatározás alapjául feltehetően az alábbi folyamatok szolgálnak:



A módszer segítségével olyan esetekben is megkülönböztethető egymástól II és III, vagy megállapítható, hogy II szennyezve van-e III-mal, ahol II és III százalékos összetétele igen közel áll egymáshoz, s így az elementáranalízis eredménye alapján nem lehet kielégítő felvilágosítást nyerni, továbbá ahol a molekulaszáma meghatározása az anyag rossz oldhatósága vagy bomlékonysága folytán nehézségbe ütközik.

Aldehidek sok piridint tartalmazó oldószerben nem fogyasztanak Karl Fischer reagenst /15, 16/. Az aminokarbinolok és étereik meghatározásánál alkalmazott körülmények között a 6-metoxi-4,5-metiléndioxi-2-/ β -dimetilaminoetil/-benzaldehyd /"N-metilketarnin"/, /11/, az "N-benzeilketarnin" /17/, valamint az elvileg gyűrűs aminokarbinol-formában is elképzelhető 4,5-dimetoxi-2-/ β -N-benzeilaminoetil/-benzaldehyd /8/, a 2-/ β -N-/2',4'-dinitrofenil/-aminoetil/-benzaldehyd /8/, és a 4,5-dimetoxi-2-/ β -N-/2',4'-dinitrofenil/-aminoetil/-benzaldehyd /8/ egyáltalán nem, vagy legfeljebb a módszer hibahatárain belül /maximálisan 3-4%/ fogyaszt reagenst; ez összhangban áll az utóbbi három vegyület szerkezetére vonatkozó korábbi megállapításainkkal /8/.

15/ J.Mitchell, D.M.Smith: Aquametry, 146 l.

/New York, 1948/

16/ E.Eberius: Wasserbestimmung mit Karl Fischer-Lösung,

112. l. /Weinheim, 1958/

17/ W.Reser: Liebigs Ann.Chem. 254. 334 /1889/

K i s é r l e t i r é s z .

A használt anyagok.

Az irodalomban már leírt anyagokat a velük kapcsolatban idézett közleményekben megadott módon tisztítottuk, majd vakuumexsikkátorban foszforpentoxid fölött vízmentesítettük.

Di-/2-fenil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolil-/1//-éter.

2 g 2-fenil-8-metoxi-6,7-metiléndioxi-3,4-dihidroizokinoliniumbromidot /18/ 20 ml vízben oldottunk; a vizes oldat fölé 20 ml dietilétert rétegeztünk, majd jéghűtés és keverés közben 10 ml 2n NaOH-oldatot csepegtettünk hozzá. Az éteres oldatot leválasztottuk, vízzel bromidionmentesre mostuk, majd vízmentes MgSO_4 fölött megszáritottuk. A szintelen oldatot vakuumban, 20 C°-on szárazra párolva, a megfelelő aminokarbinoltól /18/ eltérően hexánban oldódó és 80-120 C° között lassan elbomló, fehér, mikrokristályos anyag marad vissza. Ugyanez a termék keletkezett akkor is, ha a sót NaOH helyett nedves ezüstoxidral bontottuk el.

Analízis: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_2$ /570,62/

Számított: C: 70,33%, H: 5,56%

Talált: C: 70,25%, H: 5,89%

18/ Beke Dl, Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyóirat
63. 265 /1957/
Acta Chim.Hung.
13. 377 /1958/

A meghatározás kivitelezése.

A titráláshoz 1 mmol anyagot 10 ml absz. metanol és 20 ml absz. piridin elegyében oldottunk. A Karl Fischer oldat 1 ml-e 3-4 mg vízzel volt egyenértékű. Olyan vegyületek esetében, melyeknél a titrálás végpontja a keletkezett só intenzív színe miatt közvetlenül nem észlelhető, a dead-stop módszert alkalmaztuk.

A 2-/2',4'-dinitrofenil/-izokinoliniumjodid elkülönítése.

Az l-oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolint a fentebb ismertetett módon megtitráltuk, majd az oldatot vákuumban bepároltuk és a maradékot vízből átkristályosítottuk. Termelés 0,8 mmol piros színű, 215 °C-on olvadó, kristályos anyag.

Analízis: $C_{15}H_{10}O_4N_3J$ /423,16/

Számított: C: 42,51%, H: 2,60%, N: 9,93%

Talált: C: 42,49%, H: 2,76%, N: 9,87%

I. Táblázat.

Aminokarbinol	Molekula- képlet	Molekula- súly	Bemért mmol	Talált mmol
2-Metil-1-oxi-1,2, 3,4-tetrahydroizo- kinolin /9,19/	$C_{10}H_{13}ON$	163,20	1,000	1,002
2-Metil-1-oxi-6,7- -dimetoxi-1,2,3,4- -tetrahydroizoki- nolin /19/	$C_{12}H_{17}O_3N$	223,26	"	0,978
Kotarnin /8/	$C_{12}H_{15}O_4N$	237,24	"	1,003
2-Fenil-1-oxi-8-me- toxi-6,7-metiléndi- oxi-1,2,3,4-tetrahid- reizekinolin /18/	$C_{17}H_{17}O_4N$	299,32	"	0,997
1-Oxi-2-/2',4'-di- nitrofenil/-1,2-di- hidreizekinolin /14/	$C_{15}H_{11}O_5N_3$	313,26	"	0,977
Szangvinarin-bázis /20/	$C_{20}H_{15}O_5N$	349,32	"	0,981

19/ F.L.Pyman: J.chem.Soc. 95. 1746, 1749 /1909/

20/ Beke D., M.Bárczai M., Tőke L.: M.Kém.Folyóirat 64.
125 /1958/

II. Táblázat.

Éter	Molekula- képlet	Molekula- súly	Bemért mmol	Talált mmol
Di-/1-metil-1,2- -dihidrokinolil- -/2//-éter /4/	$C_{20}H_{20}ON_2$	304,38	1,000	0,990
Di-/1-metil-6,8- -dinitro-1,2-di- hidrokinolil-/2// -éter /5/	$C_{20}H_{16}O_9N_6$	484,38	"	1,040
Di-/2-fenil-8- -metoxi-6,7-meti- léndioxi-1,2,3,4- -tetrahydroizoki- nolil-/1//-éter	$C_{34}H_{32}O_7N_2$	570,62	"	1,002
A szangvinarin ön- magával képezett éterének 2 mol nit- robenzollal alke- tett molekulave- gyülete /20/	$C_{40}H_{28}O_9N_2$ $+2C_5H_5O_2N$	926,85	"	0,980

Köszönetet mondunk Batta Ilona vegyésznek a mikro-
analizisek elvégzéséért, Krakovitzner Sándorné laboránsnak a
kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért és a
Magyar Tudományos Akadémiának munkánk támogatásáért.

Ö s s z e f o g l a l á s .

Megállapítottuk, hogy a pszeudobázisos aminokarbinolok /II/ és önmagukkal képezett étereik /III/ Karl Fischer reagenssel közvetlenül megtitrálhatók, miközben melonként 1 mol vízzel egyenértékű reagenst fogyasztanak, vagyis az éterek heterogyűrűként feleannyit, mint a megfelelő aminokarbinolok. Az aminokarbinolokkal izomer, nyíltláncu aminoaldehyde /IV/ azonos körülmények között /sok piridin jelenlétében/ Karl Fischer reagenst egyáltalán nem fogyasztanak, tehát a módszer a három molekulaféleség egymástól történő megkülönböztetésére is alkalmas.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XVII. Quantitative Bestimmung der pseudobasischen Aminocarbinole und ihrer dimolekularen Aether mittels Karl-Fischer-Lösung.
Denes Beke, Csaba Szantay und Marietta B. Bárczai.

Die pseudobasischen Aminocarbinole /II/ und ihre dimolekularen Aether /III/ lassen sich mittels Karl-Fischer-Lösung direkt titrieren, wobei sie pro Mol eine mit einem Mol Wasser äquivalente Menge des Reagens verbrauchen, d.h. die Aether die halbe Menge pro Heteroring, als die entsprechenden Aminocarbinole. Die mit den Aminocarbinolen isomeren, offenkettigen Aminoaldehyde /IV/ reagieren unter den gleichen Bedingungen /in Gegenwart von viel Pyridin/ mit Karl-Fischer-Lösung überhaupt nicht, sodass die angegebene Methode auch für die Unterscheidung der drei Molekelarten geeignet ist.

18. sz. melléklet

Beke D., Szántay Cs.: Adatok a heterociklusos,
pszeudobazisos aminokarbinolok kémiájához, XVIII.
A 2-/2',4'-dinitrofenil/-izokinoliniumkloridból
nyerhető pszeudobázisok szerkezete és tautomeri-
ája. -

M.Kém.Folyóirat, közlés alatt.
/Liebigs Ann.Chem., közlés alatt/.

Adatok a heterociklusos, pszeudobázisos aminokarbino-
lok kémiájához, XVIII. A 2-/2',4'-dinitrofenil/-ize-
kinoliniumkloridból nyerhető pszeudobázisok szerkeze-
te és tautomeriája.

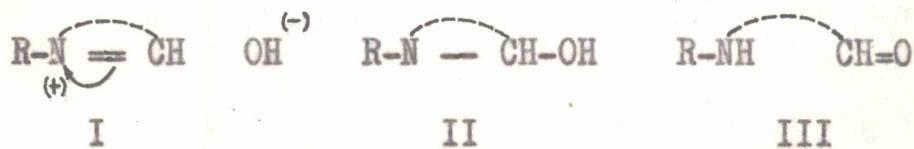
Beke Dénes és Szántay Csaba.

/A Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézetéből, Budapest/

Korábbi dolgozatainkban /1-3/ rámutattunk arra, hogy amennyiben a heterociklusos IV.rendű ammónium-sókból alkáliákkal felszabadítható bázisok esetében valóban fennáll a Gadamer /4/ által feltételezett, majd általánosan elfogadott /5-12/ "hármass tautomeria" /I-III/, úgy az a tautomeria két alaptípusának: a ka-

- 1/ Beke D.: Periodica Polytechnica Ch. 1. 51 /1957/
- 2/ Beke D.: Acta chim. Acad. Sci. hung. 17. 463 /1958/
- 3/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M. és Tóke L.: A Magyar Kémikusok Egyesülete "Természetes és gyógyhatású szerves anyagok kémiája" szimpozionán tartott előadás, Budapest, 1959. nov.20.
- 4/ J.Gadamer: J.pr. /2/ 84. 817 /1911/
- 5/ R.C.Elderfield: Heterocyclic Compounds IV. 231-233, 261, 454-458, 462 /New York, 1952/
- 6/ C.K.Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry 575-580 /London, 1953/
- 7/ V.Grignard, G.Dupont, R.Lecquin: Traité de Chimie Organique XX. 545 /Paris, 1953/
- 8/ R.H.F.Manske, H.L.Holmes: The Alkaloids, IV. 170, 173 /New York, 1954/
- 9/ W.Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 8.kiadás, I. 265 /Leipzig, 1956/
- 10/ E.H.Rodd: Chemistry of the Carbon Compounds, IV/A 598, 664 /Amsterdam, 1957/
- 11/ Fr.Klages: Lehrbuch der organischen Chemie III. 558 /Berlin, 1958/
- 12/ P.Karrer: Lehrbuch der organischen Chemie, 13. kiadás, 930 /Stuttgart, 1959/

piának és az anionotropiának egyidejű fellépését jelenti. Az aminokarbinol-forma /II/ ugyanis az aminaldehyd-formával /III/ kationotropia viszonyában áll, mert a két forma egymásba történő átalakulása egy hidrogénatom proton alakjában történő lehasadása és a molekulának egy más részén történő megkötődése eredményeképpen megy végbe, a molekula elektronrendszerének egyidejű átcsoportosulásával. Az aminokarbinol és a IV.r. ammóniumhidroxid /I/ közötti viszony anionotropiának tekinthető, mert az előbbiből az utóbbiba történő átmenetnél egy hidroxil-csoport hasad le anion



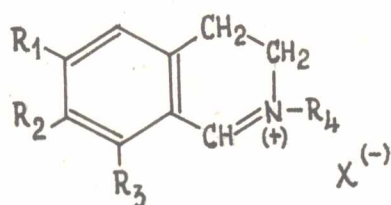
alakjában. Valójában I nem izomerje II-nek, hanem disszociált formája; a disszociációnál keletkező mezomer kation /a pozitív töltés megoszlik a nitrogén- és a szomszédos szénatom között/ - eltérően az alkilcsoportokkal helyettesített IV.r. ammóniumionoktól - képes kovalens kötést létesíteni a hidroxiliionnal.

Említett közleményeinkben azt is hangsúlyoztuk, hogy az anionotropia és a prototropia egymás ellen működő folyamatok; minél polárosabb II C-OH kötése, ill. minél nagyobb mértékben van oldatban a $\text{II} \rightleftharpoons \text{I}$ egyensúly I oldalára eltólva, /vagyis minél erősebb bázis II/, annál kevésbé valószínű a $\text{II} \rightarrow \text{III}$ prototrop átrendeződés.

E megállapításunk helyességét a ketarninnal és a legkülönbözőbb módon helyettesített IV.r. 3,4-

-dihidroizokinoliniumsókából /IV/ /13-16/ felszabadi-
tott bázisokkal végzett kísérleteink /17-21/ igazol-
ták. A vizsgált vegyületek - bázicitásuk megszabta
kémiai viselkedésük alapján - három csoportba so-
rolhatók: a/ Erős bázisok / R_4 = alkil/, melyek szil-
árd állapotban és apoláros oldószerekben az aminokar-
binel-formában vannak jelen, poláros oldószerekben
pedig részben, vagy teljesen disszociálva vannak; az
aminealdehid-forma sem fizikai módszerekkel, sem ké-
miai úton nem volt kimutatható.

-
- 13/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyó-
irat 63. 265 /1957/; Acta chim. Acad. Sci. hung.
13. 377 /1958/
 - 14/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyó-
irat 64. 118 /1958/; Acta chim. Acad. Sci. hung.
16. 439 /1958/
 - 15/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyó-
irat 65. 31 /1959/; Acta chim. Acad. Sci. hung.
19. 259 /1959/
 - 16/ Beke D., Harsányi K., Korbonits D.: M.Kém.Folyó-
irat 65. 78 /1959/; Acta chim. Acad. Sci. hung.
19. 267 /1959/
 - 17/ Beke D., Korbonits D., M.Kernis R.: M.Kém.Folyó-
irat 65. 369 /1959/; Liebigs Ann.Chem. 626.
225 /1959/
 - 18/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: M.Kém.Folyó-
irat 65. 403 /1959/; Acta chim. Acad. Sci. hung.
21. 153 /1959/
 - 19/ Beke D., Szántay Cs., Tóke L.: M.Kém.Folyóirat
66. 66 /1960/; Periodica Polytechnica Ch. 3.
177 /1959/
 - 20/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: M.Kém.Folyó-
irat, közlés alatt; Liebigs Ann.Chem. 636. 150.
/1960/
 - 21/ Beke D., Szántay Cs., B.Bárczai M.: M.Kém.Folyó-
irat, közlés alatt; Periodica Polytechnica Ch.
közlés alatt.



IV

$R_1 + R_2 = \text{CH}_2\text{O}_2$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$ /ketarnin/, C_2H_5 ,
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $[\text{CH}_3/2\text{CH}]$,
 $[\text{CH}_3/3\text{C}]$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,
 C_6H_5 , $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$,
 $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
 $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $2,4\text{-NO}_2/2\text{C}_6\text{H}_3$

$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $2,4\text{-NO}_2/2\text{C}_6\text{H}_3$

$R_1 = R_2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $2,4\text{-NO}_2/2\text{C}_6\text{H}_3$,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$

b/ Mérsékelten erős bázisok /pl. $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ /,
 melyek szilárd állapotban aminokarbinolek; vizes oldat-
 ban ionjaik mellett az önmagukkal képezett éterrel /V/
 is egyensúlyban állnak, s ez utóbbiakká apoláros ol-
 dószerekben is spontán átalakulnak, az aminoaldehid-
 -forma azonban itt sem mutatható ki.

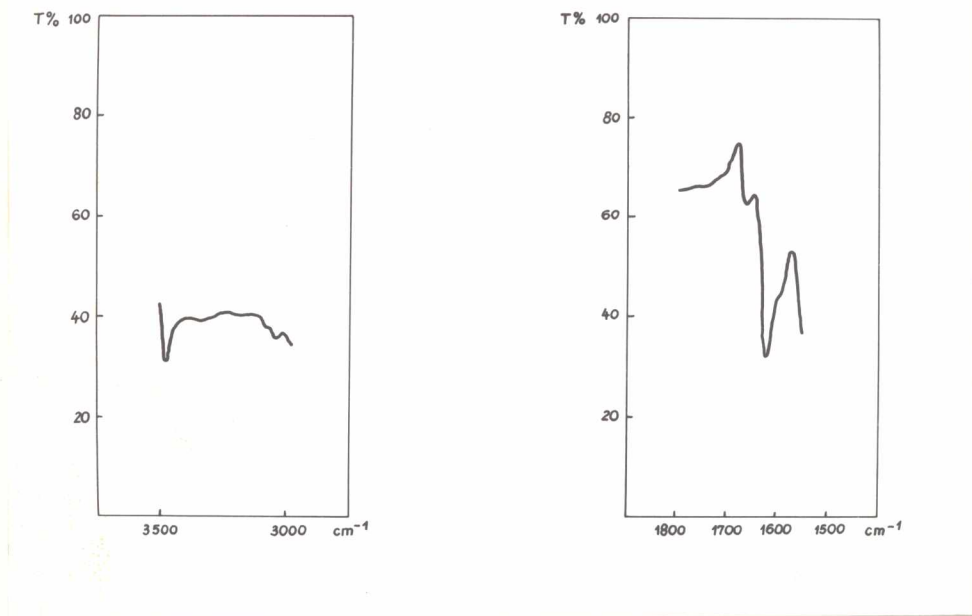


V

c/ Bázisos tulajdonságokat egyáltalán nem mutató vegyületek /pl. $R_4 = 2,4$ -dinitrofenil/, melyek csak az aminoaldehid-formában létképesek, az aminokarbinol-forma csak átmenetileg, közvetlenül a sóból történő felszabadítás pillanatában léphet fel. Ezideig egyetlen olyan eset sem ismeretes sem az általunk vizsgált, sem az irodalomban leírt vegyületek között, melynél sikerült volna mindhárom "tautomer" formát kimutatni, vagy akárcsak a gyűrű-lánc prototrop rendszer mindkét tagjának létezését minden kétséget kizáróan bizonyítani.

Gyűrű-lánc prototrop rendszerek keresésére irányuló vizsgálataink során figyelmünk a Zincke /22/ által a 2-/2',4'-dinitrofenil/-izokinoliniumkloridból nyert vegyületekre terelődött. E sóból alkáliák hatására egy vörös színű vegyület szabadítható fel, mely a pszeudobázisos aminokarbinolok jellegzetes tulajdonságait mutatja: hig savakban könnyen oldódik visszaalakulva az eredeti IV.r. sóvá, alkoholokkal melegítve alkilétereket képez, és Karl Fischer-eldattal titrálva mólonként egy mol vízzel egyenértékű reagenst fogyaszt /21/. Infravörös szinképében /l. ábra/ 3480 cm^{-1} -nél a hidroxilcsoportra jellemző elnyelési sáv látható, tehát a vegyület szerkezete - Zincke feltevésével megegyezően - kétségtelenül a VI képletnek felel meg. Érdekes, hogy a vízben nagyon rossz oldódó vegyület bázisos disszociációt egyáltalán nem mutat.

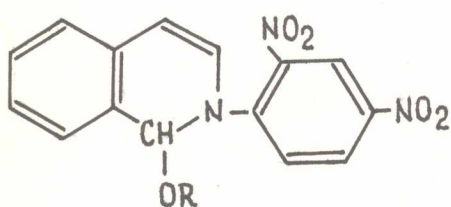
1. ábra



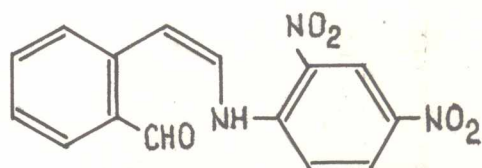
1-Oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin

A vörösszinű aminokarbinolt vízzel huzamos ideig 90-95 C°-ra melegítve Zincke egy azonos összegképletű, 151 C°-on olvadó, sötét lilásvörös színű anyagot kapott, mely hig savakban többé nem oldódott, alkoholokkal nemnacsóban 100 C°-ra melegítve sem adott alkilétereket és nem lépett fenilhidrazinnal reakcióba, jégecetes sósavval azonban az eredeti IV.r. izokinoliniumsóvá alakult vissza, keletkezése tehát nem járhatott együtt mélyreható bomlással. Fenilhidrazinnal szembeni közömbössége folytán Zincke nem tartotta valószínűnek, hogy e vegyület a VII képlettel feltüntetett aminoaldehid volna, hanem az aminoaldehid-formának a VIa ami-

nokarbinollal képezett félacetáljának /VIII/ tekintette; feltevését azonban molekulasúlymeghatározással nem támasztotta alá.

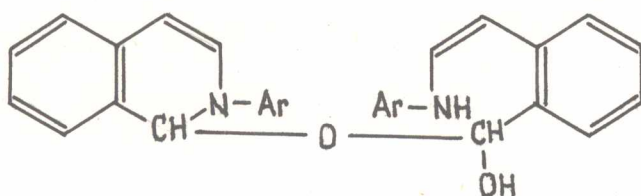


VI



VII

R = H /a/, C₂H₅ /b/,
n-C₄H₉ /c/, C₆H₅CH₂ /d/



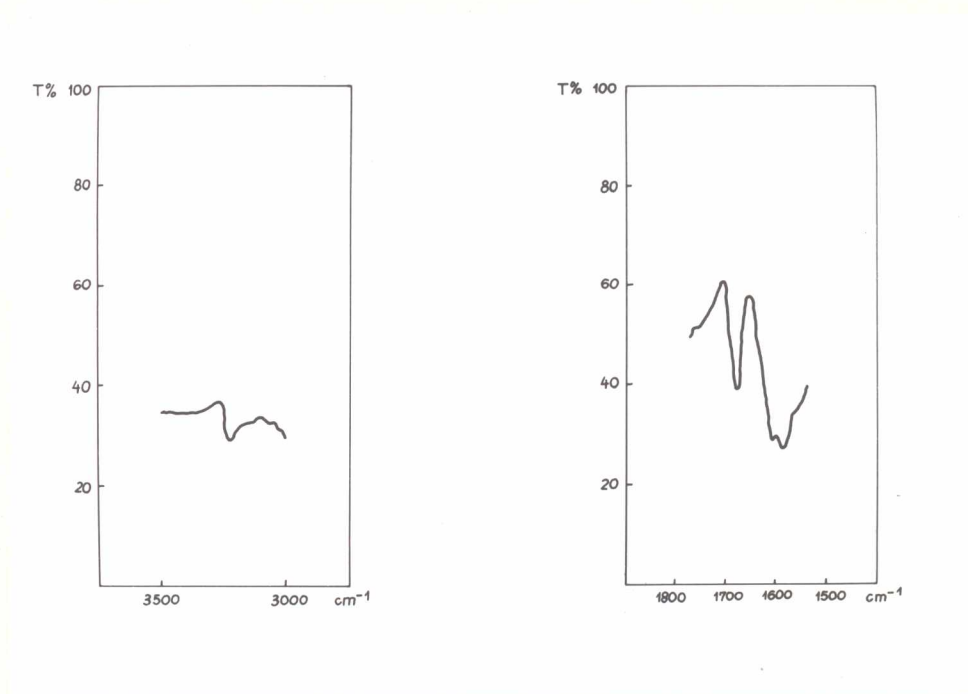
VIII

Ar = 2,4-dinitrofenil

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a lilásvörös színű vegyületnek nemcsak összegképlete, de Rast módszerével meghatározott molekulasúlya is azonos VIa -ével; ugyanekkorának találtuk a molekulasúlyt az ebullioszkópos módszerrel erősen poláros oldószerekben /nitrometán, nitrobenzol/ végzett meghatározásoknál is. /A nitrometános oldatból az anyag a meghatározás után változatlanul, teljes egészében visszanyer-

hető; nitrobenzoldól a magas forrásponton bekövetkező bomlás miatt csak szennyezett állapotban. /Dioxánban a molekulaszúlyt kétszer akkorának találtuk, ez azonban a polinitrovegyületeknél kis polaritású oldószerekben igen gyakran észlelhető, egyszerű molekula-asszociációnak tulajdonítható. Zincke megállapításától eltérően sikerült az anyagot - dioxános oldatban forralva - fenilhidrazinnal is reakcióba vinnünk; a kapott fenilhidrazinszármazék azonos a Zincke által leírt, VIa -ból fenilhidrazin hatására keletkező termékkel. A lilászörösszínű anyag - elmentétben VIa-val - Karl Fischer reagenst nem fogyaszt; infravörös szinképében / 2.ábra/ megtalálható 1680 cm^{-1} -nél a $\text{C}=\text{O}$ csoportra, 3270 cm^{-1} -nél pedig az NH csoportra jellemző elnyelési sáv, a vegyület tehát minden kétséget kizáróan a VIa -val izomer nyíltláncú aminoaldehid /VII/. Ez tehát ezideig az egyetlen ismert eset, ahol egy pszeudobázisú gyűrű-lánc prototrop rendszer mindkét tagja külön-külön előállítható, ill. létezésük egyáltalán bizonyítható volt.

2. ábra



2-/ β -N-/2',4'-dinitrofenil/-aminovinil/-benzaldehyd

Annak eldöntésére, hogy egyirányu izomer átrendeződéssel /Vla \rightarrow VII/ állunk-e szemben, vagy pedig tényleges tautomeriával, ahol Vla és VII kölcsönösen átalakítható egymásba, ill. megfelelő kísérleti feltételek mellett dinamikus egyensúlyban áll egymással, lehetőséget nyújtott az a megfigyelésünk, hogy VII n-butanolban forralva Vla n-butiléterévé /Vic/ alakul át. Ez az átalakulás elvben két uton mehet végbe: a/ a butanol addicionálódik az oxocsoportra és a keletkezett félacetál vízvesztés és gyűrűzárás közben Vic-t ad; b/ VII átrendeződik Vla -vá és az utóbbi reagál a butanollal Vc keletkezése közben; ez esetben a bruttó reakció sebességét a VII \rightarrow Vla prototrop átrendeződés sebessége szabja meg, minthogy Vla igen

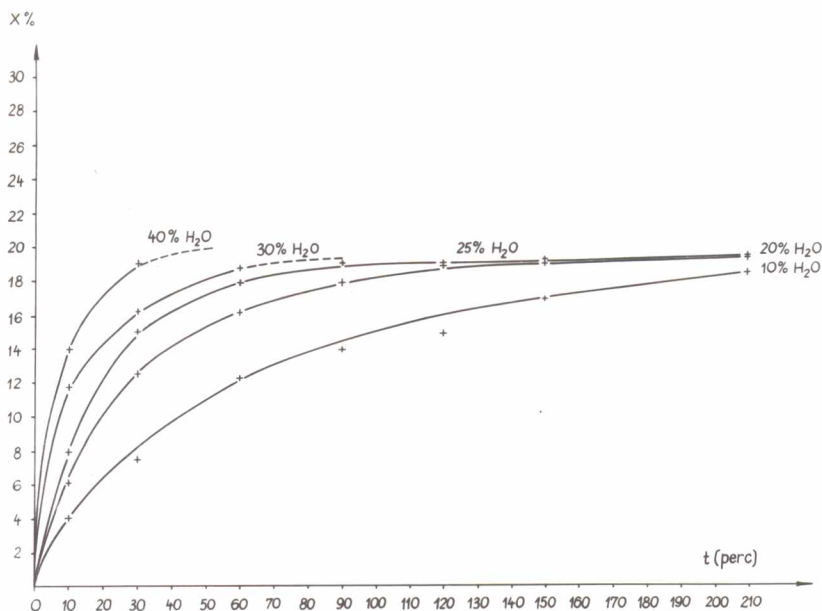
gyorsan /2-3 perces forralással/ képez alkoholokkal étereket. Kinetikai vizsgálatokkal egyértelműen sikerült bizonyítanunk, hogy a VII \rightarrow VIc átalakulás a b/ uton játszódik le, tehát a VIa \rightarrow VII átrendeződés ellenkező irányban is végbe megy és egyensúlyra vezető folyamat.

A kinetikai vizsgálatokat dioxános oldatban végeztük. A reakció megfelelő időpontban történő megszakítására és a változatlanul maradt VII mennyiségi meghatározására legalkalmasabb módszernek a reakciókeverék jégbehűtött hig sósavval történő elegyítése bizonyult; VIa és éterei - amint azt különböző arányu dioxán-sósav elegyek esetén vakpróbák sorozatával ellenőriztük - oldatban maradnak, VII viszont kicsapódik és gravimetriásan nagy pontossággal meghatározható.

Megállapítottuk, hogy a reakció mérhető sebességgel csak bázisos katalizátor jelenlétében megy végbe. Piperidin jelenlétében megismételve Zincke sikertelen kísérleteit VIa etiléterét /VIb/ is sikerült VII-ből kiindulva előállítanunk, sőt VII-et egyedül piperidinnel /alkohol nélkül/ dioxánban melegítve VIa -t sikerült kipreparálnunk. A mérési eredmények azt mutatják, hogy a reakciósebesség arányos a katalizátor koncentrációjával /II. táblázat/, de független az alkohol koncentrációjától és az alkoholkomponens minőségétől /a benziléter keletkezése benzilalkohollal azonos sebességgel játszódik le, mint a butiléteré n-butanollal/, tehát a reakció a $dx/dt = k [\text{aldehid}]$ egyenletnek megfelelően megy végbe. A reakcióra jellemző kinetikai és termodinamikai adatokat a III. táblázat tartalmazza.

A VIa és VII közötti egyensúly helyzetének megállapítása az éterképződésnél alkalmazott kísérleti feltételek mellett nem volt elvégezhető, minthogy VIa 95-100 C°-nál mélyreható bomlást szenved, vizes dioxánban azonban alacsonyabb hőmérsékleten is jól mérhető sebességgel áll be az egyensúly. Az egyensúly elérésének sebessége jelentős mértékben függ az oldószer víztartalmától /3. ábra/; ilyen körülmények között sav vagy bázis hozzáadása nem fejtett ki észrevehető katalitikus hatást.

3. ábra



A VIa → VII átrendeződés sebességének függése a dioxán víztartalmától 61,2 ± 0,1 C°-on.

/x = VII mennyisége %-ban; a pontozott vonal VII kiválását jelzi./

Mind VIa -ból, mind VII-ből kiindulva azonos egyensulyi összetételű reakciókeverékhez jutottunk el. A különböző hőmérsékleteken meghatározott egyensulyi állandók $/K = \frac{[VII]}{[VIa]}$ / és a belőlük leszarmaztatható

termodinamikai jellemzők $\Delta G = -RT \ln K$ és $\Delta H = R \cdot \frac{d \ln K}{d \frac{1}{T}}$ / a V. táblázatban vannak feltüntetve.

Amint látható, a gyűrűfelnyílás folyamata endoterm, ennek megfelelően a hőmérséklet emelése VII irányába tolja el az egyensulyt. A méréseknél alkalmazott hőmérsékleti határok között a két forma közül VIa a termodinamikailag stabilisabb, sok vizet tartalmazó oldószerben azonban VII rosszabb oldhatósága és az oldatból történő kiválása folytán VIa teljes egészében VII-té alakítható.

Kísérleti rész.

A használt anyagok.

1-Oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin /VIa/.
10 g 2-/2',4'-dinitrofenil/-izokinoliniumkloridot /22/
100 ml vízben oldottunk és az oldathoz 0-2 C°-on, élénk keverés mellett 80 ml 5%-os Na₂CO₃-oldatot adagoltunk. A kivált narancsszínű csapadékot leszivattuk, vízzel Cl⁻ ionmentesre mostuk, majd 0 C°-ra lehűtött acetonban feloldva jeges víz hozzáadásával ismét kicsaptuk. Az így nyert lemezes, narancssárga kristályok átcsapását addig /2-3-szor/ ismételtük a fenti módon, míg egy kis próba hideg 5%-os sósavban maradék nélkül, tisztán

fel nem oldódott. Az anyag a melegítés sebességétől függően 95-105 C° között bomlik, tisztasága olvadásponttal nem jellemezhető.

2-/β-N-/2',4'-Dinitrofenil/-aminovinil/-benzaldehyd /VII/.

A fentebb megadott módon tisztított VIa-t tízszeres mennyiségű, 20% vizet tartalmazó acetonnal 2 órán át forraltuk, majd a lehülés után kivált berdó tús kristályokat nitrometánból háromszor átkristályosítottuk. Cp.: 154 C°. /Irod.: 151 C° /22/ /.

Fenilhidrazon.

0,5 g VII-et 10 ml dioxánban 1 ml fenilhidrazin-bázissal 1 órát forraltunk. A kivált anyagot dioxánból átkristályosítva 0,3 g 186-187 C°-on olvadó anyagot nyertünk. /Irod.: 183-184 C° /22/ /.

Analízis: $C_{21}H_{17}O_4N_5$ /403,39/

Számított: N: 17,36%, Talált: N: 17,30%

1-n-Butoxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinin /VIc/.

0,3 g VIa-t 1 ml butanollal 3 percig forraltunk; lehülés után 0,3 g narancssárga, 133-134 C°-on olvadó kristályos anyag vált ki.

Analízis: $C_{19}H_{19}N_3O_5$ /369,37/

Számított: C: 61,77% H: 5,18%, N: 11,38%

Talált: C: 61,59%, H: 5,23%, N: 11,28%

Azonos termékhez jutottunk akkor is, ha 0,3 g VII-et 1 ml n-butanollal 2 órát, vagy 0,3 g VII-et 0,3 ml n-butanol és 9 ml dioxán elegyével 5 órát forraltunk;

az utóbbi esetben a reakciókeverékből - a reakció befejeződése után - a dioxánt vakuumban ledesztilláltuk és a maradékot hexánnal hígítottuk.

1-Benziloxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin /VID/.

Mind VIa, mind VII a fenti módon n-butanol helyett benzilalkohollal reagáltatva 126,0 - 127,5 C°-nál olvadó narancssárga kristályokat adott.

Analizis: $C_{22}H_{17}N_3O_5$ /403,37/

Számított: C: 65,50%, H: 4,25%, N: 10,42%

Talált: C: 65,70%, H: 4,10%, N: 10,51%

Dioxán: kereskedelmi pro anal. minőségű dioxánt a felhasználás napján $SnCl_2$ -dal peroxidmentesítettünk, majd fém nátriumról Widmer-oszlopon frakcionáltunk.

n-Butanol és benzilalkohol: kereskedelmi pro anal. minőségű árukat Widmer-oszlopon frakcionáltunk.

A VII → VIc átalakulás sebességének mérése.

=====

250 ml-es becsiszolt keverővel, 0,01 C°-es beosztású hőmérővel és dugóval elzárt lombikban /zárt rendszer/ 2,000 g VII-et 60 ml /62 g/+ frissen desz-

+ A butanol, ill. benzilalkohol mennyiségének megfelelően úgy változtattuk az oldószer mennyiségét, hogy az össztérfogat valamennyi kísérletnél azonos legyen.

tillált dioxánban oldottunk, majd 10 mg piridin /inhibitor/ és a szükséges mennyiségű n-butanol, ill. benzilalkohol hozzáadása után a reakciókeveréket termosztátban /a tulnyomás kiegyenlítéséről gondoskodva/ a kívánt hőmérsékletre melegítettük. A hőmérséklet beállása után a szóbanforgó hőmérsékletre kalibrált és előmelegített 5 ml-es pipettával /pl. 89,4 C°-on 4,64 ml/ mintát vettünk és 12 ml jégbehűtött 5%-os sósavba folytattuk. A kicsapódott változatlan VII-et 15 percnyi állás után G3 jelű zsugorított üvegszűrőn leszivattuk, 3x2 ml vízzel mostuk, 50 C°-on szárítottuk és mértük. Ez után a mintavétel után /mely a kezdeti koncentráció /a/ meghatározására és a bemérés ellenőrzésére szolgált/ a reakciókeverékhez 30 mg piperidin 1 ml dioxánnal készült oldatát hozzáadva megindítottuk a reakciót. A megfelelő időpontokban a mintavétel ugyanugy történt, mint az első esetben. Egy jellegzetes méréssorozat adatai az I. táblázatban vannak feltüntetve.

I. Táblázat.

VII /a = $6,88 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}/^+$ és n-butanol
/ $5,90 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}/^+$ reakciója dioxánban $100,1 \pm 0,1$
C°-on 0,055 ekvivalens piperidin jelenlétében

sec.	változatlan VII /mg/	a-x /mol.l ⁻¹ /	k.10 ⁴ /sec. ⁻¹ /++
600	77,3	0,0531	4,30
1200	61,0	0,0420	4,10
1800	47,2	0,0325	4,17
2400	37,1	0,0255	4,15
3000	29,6	0,0204	4,06
3600	23,0	0,0158	4,10
középérték		/grafikusan/	: 4,15

+Az első mintavétel után hozzáadott 1 ml oldószert is
számításba véve

++A $k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$ egyenlet alapján számolva.

A reakció sebessége nem változott, ha a
n-butanol koncentrációját az I. táblázatban szerep-
lő $5,90 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$ -ről $11,80 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$ -re emel-
tük, vagy ha n-butanol helyett egyenértékű mennyisé-
gű benzilalkoholt használtunk. A reakció a piperidin
hozzáadása után alkohol nélkül is megindul, de a ke-
letkezett VIa ezen a hőmérsékleten nagyrészt elbom-
lik; egy 75 C°-on végzett kísérletnél 8 órai reakció
után 0,430 g /21,5%/ VIa-t tudtunk a reakciókeverék-
ből kipreparálni.

II. Táblázat.

A katalizátor mennyiségének hatása a VII \rightarrow VIc reakció sebességére dioxánban $89,4 \pm 0,1$ C^o -on
 $/a = 6,88 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}/$

piperidin		$k \cdot 10^4 / \text{sec.}^{-1} /$
mol.l^{-1}	ekvivalens	
$3,79 \cdot 10^{-4}$	0,055	2,07
$7,58 \cdot 10^{-4}$	0,110	4,90

III. Táblázat.

A VII \rightarrow VIc átalakulás fizikai-kémiai jellemzői
 $/a = 6,88 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$, katalizátor: 0,055 ekvi-
 valens piperidin/

C ^o	$k \cdot 10^4 / \text{sec.}^{-1} /$	$\Delta H^\ddagger / \text{Kkal.mol}^{-1} /$	$\Delta S^\ddagger / \text{kal. fok}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} /$
$100,1 \pm 0,1$	4,15		
$95,2 \pm 0,1$	2,95	17,4	-28,0
$89,4 \pm 0,1$	2,07		

A VIa \rightleftharpoons VII reakció egyensúlyának meghatározása.

A VII \rightarrow VIc átalakulás sebességének mérésénél leírt készülékben 2,000 g VIa-t absz. dioxánban oldottunk. A hőmérséklet beállása után ugyanazon hő-

fokra előmelegített vizet adtunk az oldathoz. Az össztérfogat valamennyi kísérletnél ugyanaz volt, mint az éterképződés sebességének mérésénél. A reakciót addig folytattuk, míg a mintavétel tanúsága szerint el nem értük az egyensúlyi állapotot. Az egyensúlyi állapot beállítására vonatkozó fizikai-kémiai jellemzők a IV. táblázatban láthatók.

IV. Táblázat.

A $\text{VIa} \xrightleftharpoons[k_2]{k_1}$ VII reakció egyensúlyi állapotának beállítására vonatkozó fizikai-kémiai jellemzők /oldószer: 80 sr dioxán + 20 sr viz/

c°	$k_1 \cdot 10^4$ /sec. ⁻¹ /°	ΔH^\ddagger /Kkal. mol ⁻¹ /	ΔS^\ddagger /kal.fok ⁻¹ . mol ⁻¹ /
79,7 ± 0,1	5,67		
61,2 ± 0,1	1,07	24,8	-2,9
46,0 ± 0,1	0,175		

$$+ \quad k_1 = \frac{1}{t} \cdot \frac{a - a_e}{a} \ln \frac{a - a_e}{a - x - a_e} \quad \text{egyenletből számítva}$$

V. Táblázat.

A $VI \xrightleftharpoons{a} VII$ reakció egyensúlyi állandója, szabad entalpiája és reakcióhője

C°	$K_T = \frac{[VII]}{[VIa]}$	$\Delta G / Kkal.$ mol ⁻¹ /	$\Delta H / Kkal.$ mol ⁻¹ /
79,7 ± 0,1	0,311	0,82	
61,2 ± 0,1	0,214	1,03	4,57
46,0 ± 0,1	0,155	1,19	

Köszönetet mondunk Varsányi György és Holly Sándor kollégáknak az infravörös szinképek felvételéért és értékeléséért, Simonné Ormai Klára vegyészmérnöknek a molekulaszulymeghatározások elvégzéséért, Rohály János vegyésztechnikusnak a kísérletek elvégzésében nyújtott értékes segítségéért és a M.Tud. Akadémiának munkánk támogatásáért.

Összefoglalás.

Megállapítottuk, hogy a Zincke /22/ által leírt, az 1-oxi-2-/2',4'-dinitrofenil/-1,2-dihidroizokinolin /VIa/ hevítésekor keletkező lilásvörös színű vegyület valójában a VIa -val izomer, nyíltláncu aminoaldehyd /VII/, nem pedig az utóbbinak VIa -val képezett félacetálja /VIII/. Ez eddig az egyetlen ismert eset, ahol egy pseudobázisos gyűrű-lánc prototrop rendszer mindkét tagja külön-külön előállítható, ill. létezésük

egyáltalán bizonyítható volt. Reakciókinetikai vizsgálatokkal sikerült egyértelműen igazolnunk, hogy VIa és VII egymásba kölcsönösen átalakítható és megfelelő kísérleti feltételek mellett egymással dinamikus egyensúlyban, tehát ténylegesen tautomeriaviszonyban áll.

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XVIII. Struktur und Tautomerie der aus dem 2-/2',4'-Dinitrophenyl/-isochinolinium-chlorid gewinnbaren Pseudobasen.

Dénes Beke und Csaba Szántay

Es wurde festgestellt, dass in der von Zincke /22/ beschriebenen, beim Erhitzen des 1-Hydroxy-2-/2',4'-dinitrophenyl/-1,2-dihydroisochinolins /VIa/ entstehenden, violettroten Verbindung in Wirklichkeit der mit VIa isomere, offenkettige Aminoaldehyd /VII/, und nicht dessen mit VIa gebildeter Halbacetal /VIII/ vorliegt. Das ist bisher der einzige, bekannte Fall, wo die beiden Glieder eines pseudobasischen Ring-Ketten prototropen Systems isoliert werden konnten, bzw. ihre Existenz überhaupt nachweisbar war. Mittels reaktionskinetischer Untersuchungen gelang es eindeutig zu beweisen, dass VIa und VII gegenseitig ineinander umwandelbar sind, und unter entsprechenden Versuchsbedingungen ein dynamisches Gleichgewicht, d.h. ein wahres Tautomerieverhältnis zwischen beiden besteht.